

PRÄPARATIVE MÖGLICHKEITEN DER
GEWINNUNG VON PARACETAMOL-TABLETTEN
UNTER EINSATZ SPRÜHERSTARRTER
AUSGANGSSUBSTANZEN UND DEREN
GALENISCHE UND BIOPHARMAZEUTISCH
RELEVANTE EIGENSCHAFTEN

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Alfred Hopp

aus Lindenberg/Allgäu

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität
Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 1981

Vorsitzender der

Promotionskommission : Prof. Dr. H. Wegener

Erstberichterstatter : Prof. Dr. E. Nürnberg

Zweitberichterstatter : Prof. Dr. O. Dann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Dezember 1977 bis September 1981 im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie - Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie - der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem sehr verehrten akademischen Lehrer

Herrn Professor Dr. Eberhard Nürnberg

danke ich für die Überlassung des Themas, sein Interesse am Fortgang der Arbeit, seine stets gezeigte Gesprächsbereitschaft und für viele fruchtbare Diskussionen.

Den Mitarbeitern des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie danke ich für die gute Zusammenarbeit; insbesondere Herrn Dr. D. Schenk für die Ausarbeitung und Optimierung von Rechnerprogrammen, Herrn W. Müller für sein gezeigtes Können bei der Anfertigung der Sprüherstarrungsapparatur und anderer feinmechanischer Arbeiten, sowie FrI. L. Schedl für die Ausführung fotografischer Arbeiten.

Innerhalb der Universität gilt mein Dank:

Herrn Dr. Hahn, Lehrstuhl für Angewandte Chemie,
für die Anfertigung von IR-Spektren,

Herrn Dipl.-Ing. H. Neubauer, Lehrstuhl für Strömungslehre,
für wertvolle Diskussionen und Ratschläge bei strömungs- und meßtechnischen Problemen,

Frau Schuster, Institut für Werkstoffwissenschaften,
für die gewissenhafte Anfertigung von REM-Aufnahmen, sowie
Herrn Händel, Glasbläserei der Zentralwerkstatt,
für die Fertigung besonderer Glasgeräte.

Der Firma Wilhelm Fette GmbH, Schwarzenbek/Hamburg, danke ich für die Möglichkeit, Preßversuche im Technikum ihres Betriebes durchzuführen.

Ferner danke ich den Firmen: E. Merck, Darmstadt; Bayer, Leverkusen; Hoechst AG, Frankfurt/M.; Lehmann & Voss & Co, Hamburg; Degussa, Frankfurt/M. für die großzügige Überlassung von Wirk- und Hilfsstoffen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546216_0018

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Paracetamol als Wirkstoff	3
2.1. Pharmakologie und Toxikologie	3
2.1.1. Geschichtlicher Überblick	3
2.1.2. Metabolismus	5
2.1.3. Analgetischer Effekt	7
2.1.4. Antipyretischer Effekt	7
2.2. Biopharmazeutische Eigenschaften von Paracetamol	8
2.2.1. Resorptionsverhalten	8
2.2.2. Pharmakokinetik	8
2.3. Physikalisch-chemische Eigenschaften	9
2.3.1. Analytik	11
2.3.2. Stabilität	12
2.3.3. Polymorphie	13
2.3.3.1. Allgemeine Grundlagen	13
2.3.3.2. Polymorphie von Paracetamol	17
2.4. Untersuchung der Paracetamol-Ausgangssubstanzen	19
2.4.1. Korngrößenbereich	20
2.4.2. Röntgenbeugungsanalyse	24
2.4.2.1. Modell-Kristallisationsversuche im Röntgendiffraktometer	27
2.4.3. Differentialthermoanalyse (DTA)	34
2.4.4. Zusammenfassung der unter 2.4. erhaltenen Ergebnisse	38
3. Gewinnung von Paracetamol-Sprühprodukten	40
3.1. Einführung	40
3.2. Sprühtrocknung	42
3.3. Sprüherstarrung	51

	<u>Seite</u>
3.3.1. Literatur	51
3.3.2. Theoretische Grundlagen	53
3.3.3. Wärmeübertragung bei der Sprüherstarrung	53
3.3.3.1. Berechnungsgrundlagen	53
3.3.4. Verfahrensbeschreibung	59
3.3.4.1. Zerstäubungsaggregat	60
3.3.4.2. Erstarrungsturm	62
3.3.4.3. Kühlgasführung	63
3.3.4.4. Produktentfernung	63
3.3.4.5. Korngrößenverteilung	64
3.3.5. Bau einer eigenen Sprüherstarrungsanlage	65
3.3.5.1. Wahl des Zerstäubungsprinzipes	67
3.3.5.2. Druckerzeugung	67
3.3.5.3. Schmelzvorrichtung	68
3.3.5.4. Düsen	70
3.3.5.5. Modifizierung der Schmelz-/ Sprühvorrichtung	71
3.3.5.5.1. Düsennadel	72
3.3.5.5.2. Druckluftzufuhr	72
3.3.5.5.3. Düsenheizung	72
3.3.5.6. Erstarrungsbehälter	73
3.3.5.7. Abscheidevorrichtung	73
3.3.5.8. Kühlgasabfuhr	74
3.3.5.9. Überprüfung der Anlagendimensionierung gemäß Berechnungsansatz aus 3.3.3.	74
3.3.5.10. Sprühbedingungen	
4. Untersuchung der Sprüherstarrungsprodukte	79
4.1. Sprüherstarrte Paracetamol-Reinsubstanz	79
4.1.1. Aussehen	79
4.1.2. Polarisationsmikroskop	79
4.1.3. REM	
4.1.4. DTA	81
4.1.5. RD	83

	<u>Seite</u>
4.1.6. RD	83
4.2. Sprüherstarrung von Paracetamol mit Hilfsstoffen	86
4.2.1. NAPAP + Mannit	86
4.2.2. NAPAP + PÄG 6000	91
4.2.3. NAPAP + Sorbit	95
4.2.4. Zusammenfassung der unter 4.2. erhaltenen Ergebnisse	96
4.3. Sprüherstarrung im Technikumsmaßstab	99
4.4. Galenische Kennzahlen der Sprüher- starrungsprodukte	102
4.5. Auflösungsverhalten	106
4.5.1. Auflösungsverhalten in der Paddle-Apparatur	107
4.5.2. Intrinsic Dissolution Rate	111
5. Herstellung von Paracetamol-Tabletten	115
5.1. Einleitung	115
5.2. Orientierende Versuche einer Direkt- verpressung der Ausgangssubstanz	116
5.2.1. Einfluß der Cellulosekonzentration	117
5.2.2. Einfluß von Füllstoffen	119
5.2.3. Zusammenfassung der in 5.2. er- haltenen Ergebnisse	120
5.3. Tablettierung von reinem, sprüher- starrtem Paracetamol	121
5.3.1. Tablettiermaschine und Meßwerterfassung	121
5.3.2. Beurteilung des Tablettierverhaltens an Hand von Kraft-Weg-Diagrammen	123
5.3.3. Durchführung der Tablettierungsversuche	127
5.3.4. Zusammenfassung der in 5.3. erhaltenen Ergebnisse	132
5.4. REM-Gefügeuntersuchungen der in 5.3. gewonnenen Tabletten	132

	<u>Seite</u>
6.	Untersuchungen zur Energiebilanz der Tablettierung 136
6.1.	Einleitung 136
6.2.	Eigene Untersuchungen zur Ermittlung der Wärmetönung von Pulvern und Komprimaten beim Tablettierprozeß 136
6.3.	Zusammenfassung der in 6.2. erhaltenen Er- gebnisse 145
7.	Entwicklung einer Rezeptur für direktver- preßbare Paracetamol-Tabletten unter Ver- wendung sprüherstarrter NAPAP-Substanz 147
7.1.	Allgemeine Anforderungen 147
7.2.	Auswahl der Hilfsstoffe 148
7.3.	Tablettierung 149
7.4.	Interpretation der in 7.3. erhaltenen Er- gebnisse 152
8.	Prüfung der biologischen Verfügbarkeit von Paracetamol-Tabletten 157
8.1.	Einleitung 157
8.2.	Überlegungen zur Wahl der physiologischen Bezugsflüssigkeit 158
8.3.	Speichel als Bezugsflüssigkeit 159
8.4.	Konsequenzen für die Bestimmung pharmakoki- netischer Parameter an Hand von Speichel- konzentrationsmessungen 161
8.5.	Durchführung der Speichelbestimmung von Pa- racetamol 162
8.5.1.	Einnahme der Lösung bzw. der Tabletten 162
8.5.2.	Sammeln der Speichelproben 162
8.5.3.	Analytik 163
8.5.4.	Auswertung 164
8.5.5.	Berechnung der Eliminationskonstanten k_{el} 167
8.5.6.	Biologische Halbwertszeit $t_{1/2}$ 167
8.5.7.	Relative biologische Verfügbarkeit B.V. _{rel} 170
8.5.8.	Ergebnisse der an Hand der Speicheldaten vorgenommenen pharmakokinetischen Berechnungen 171
8.6.	Zusammenfassung der in 8.5. erhaltenen Ergeb- nisse 172

	<u>Seite</u>
9. Zusammenfassung	173
10. Anhang	176
10.1. DC-Prüfung von Paracetamol-Ausgangs- und Schmelzprodukten	176
10.2. Untersuchungen an Schüttgütern und Tabletten	176
10.3. Verwendete Geräte	178
10.3.1. Analog-Magnetbandaufzeichnungsgerät	178
10.3.2. DTA-Apparatur	178
10.3.3. Düsenheizband	178
10.3.4. Instrumentierte Tablettenpresse	178
10.3.5. Pflugscharmischer	179
10.3.6. Polarplanimeter	179
10.3.7. Prozeßrechner	179
10.3.8. Raster-Elektronenmikroskop	179
10.3.9. Röntgendiffraktometer	180
10.3.10. Schlauchpumpe	181
10.3.11. Siebmaschine	181
10.3.12. Spektralphotometer	181
10.3.13. Thermogravimetrie-Apparatur	181
10.3.14. Umwälzthermostat	181
10.3.15. Zentrifuge	182
10.3.16. Zerstäubungstrockner	182
10.4. Verwendete Materialien	182
Literaturverzeichnis	183
Lebenslauf	196

1. Einleitung und Problemstellung

Der Einsatz moderner Technologie auf dem gesamten Gebiet der festen Arzneizubereitungen führte im Laufe der letzten Jahre u. a. dazu, daß die Darreichungsform der Tablette ihre Vorrangstellung unter den übrigen festen Arzneiformen nicht nur behaupten, sondern sogar weiter ausbauen konnte (1).

Eine rationelle Massenproduktion von Tabletten unter Verwendung neuer technischer Verfahren ist jedoch nur möglich, wenn die Ausgangssubstanzen bereits bestimmte Eigenschaften aufweisen. Bis vor wenigen Jahren schien es noch unumgänglich, die pulverförmigen Ausgangsmaterialien durch geeignete Granulierverfahren in eine Form zu bringen, die den hohen Anforderungen der Tablettiermaschinen gerecht wurde. Erst mit Beginn der sechziger Jahre zeigte sich mit der Einführung von Spezialfülleinrichtungen die Möglichkeit auf, auch schlecht fließfähige Pulvermischungen unter Umgehung dieser meist energie- und zeitaufwendigen Granulierungsprozesse auf direktem Weg zu tablettieren (2-4).

Außer maschinentechnischen Neuerungen waren auch Entwicklungen von Hilfsstoffen - insbesondere der Cellulose - bedeutsam, die in vielen Fällen die Herstellung von direktverpreßbaren Komprimaten mit befriedigenden galenischen Eigenschaften erlaubten (5-7).

Dennoch gibt es eine Reihe von Arzneistoffen, die in der Literatur seit langem als "schwer verpreßbare" Substanzen gelten. Diese meist höher dosierten Problemstoffe, von denen als Beispiele Phenacetin (8-13), Paracetamol (13, 14-17), sowie Sulfonamide vom Typ des Sulfadiazins (18) genannt seien, lassen sich nur unter größeren Schwierigkeiten über eine "Pulverpressung" zu Tabletten verarbeiten und werden deshalb bis heute nahezu ausschließlich durch geeignete Granulierverfahren in eine tablettiergerechte Form gebracht.

Neben den bereits erwähnten verfahrenstechnischen Vorteilen sind in neuerer Zeit vor allem biopharmazeutische Gründe dafür verantwortlich, daß im Falle von niedrigdosierten Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Digoxin (19) die Direktverpressung bevorzugt wird. Eine nachträgliche Granulierung würde hier die Vorteile, die durch gezielten Einsatz der Sprühtrocknung bzw. Sprüheinbettung bezüglich erhöhter Stabilität und/oder verbesserter Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe erreicht werden könnten, wieder zunichte machen.

Bei Arzneistoffen aus der Klasse der Analgetika mit relativ hoher Einzeldosierung von bis zu 500 mg pro Tablette liegen die Vorteile der Pulverpressung zunächst klar auf der Hand: Entscheidende Verkürzung des gesamten Herstellungsprozesses, verbunden mit dem Verzicht auf kostenintensive Apparaturen und einer erheblichen Einsparung an Energie, die zum Abdampfen der erforderlichen Granulierflüssigkeiten erforderlich ist. Angesichts der großen Bedeutung von Schmerzmitteln am gesamten Volumen der Tablettenproduktion könnte eine Umstellung des Tablettierverfahrens einen großen wirtschaftlichen Stellenwert erlangen und die Sicherheit und Reproduzierbarkeit erhöht werden. Diesem letzten Punkt muß man deswegen Beachtung schenken, weil im Zuge einer Feuchtgranulierung durch die Geschwindigkeit des Lösungsmittelentzuges und die Trocknungstemperatur Veränderungen auftreten können, die chargenabhängig die Wirksamkeit des fertigen Präparates zu beeinflussen vermögen. Bekanntlich wird durch den Trocknungsprozeß die Kristallgröße und ggf. die Modifikation bestimmt. Auf die Zusammenhänge zwischen Partikelgröße stark wirkender Arzneimittel und deren Resorptionsgeschwindigkeit wird von verschiedenen Autoren hingewiesen (20-23).

Vor sechs Jahren versuchten RUPP und HEALY, durch das Verfahren der Sprüherstarrung PHENACETIN in eine tablettiertechnisch bessere Form zu bringen (24). Die Autoren konnten den Nachweis füh-

ren, daß das von Ihnen als "Kugelgranulat" bezeichnete Produkt Tabletten mit wesentlich günstigeren galenischen Eigenschaften ergab, als zunächst zu vermuten war.

Nachdem der Wirkstoff PHENACETIN unter dem Verdacht, Alleinversucher für chronische Nephritiden und Papillennekrosen zu sein (25), zuerst in den angelsächsischen Ländern (1975), danach auch in der Bundesrepublik Deutschland verboten bzw. aus dem Handel gezogen wurde, kam der Nachfolgesubstanz PARACETAMOL großes Interesse zu.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob PARACETAMOL nach der Gewinnung durch diesen großtechnisch interessanten Sprühprozeß günstigere preßtechnische Eigenschaften besitzt und ein Produkt ergibt, das weder bei der Lagerung noch im Laufe des Tablettiervorganges verändert wird.

Dazu mußte zunächst geprüft werden, unter welchen Voraussetzungen dieser Wirkstoff dargestellt werden kann; anschließend war die physikalisch-chemische Charakterisierung des präparierten Paracetamols erforderlich. Darüber hinaus mußten Untersuchungen über ein evtl. verbessertes Tablettierverhalten durchgeführt und schließlich die Frage der biopharmazeutisch relevanten Eigenschaften der mit sprüherstarrtem Paracetamol hergestellten Tabletten experimentell geprüft werden.

2. Paracetamol als Wirkstoff

2.1. Pharmakologie und Toxikologie

2.1.1. Geschichtlicher Überblick

Nach FORTH, HENSCHLER und RUMMEL (26) zählt Paracetamol zu den "schwach wirksamen Analgetica mit antipyretischer Wirkung". Eine antiphlogistische Komponente kommt dieser Verbindung dagegen nicht zu.

Obwohl schon 1877 synthetisiert und 1893 von MEHRING therapeu-

tisch eingesetzt, wurde N-Acetyl-p-aminophenol (INN-Bezeichnung: Paracetamol; im folgenden auch als NAPAP bezeichnet), rasch wieder vergessen und von den chemisch verwandten Anilin-Derivaten Phenacetin und Acetanilid verdrängt (Abb. 1).

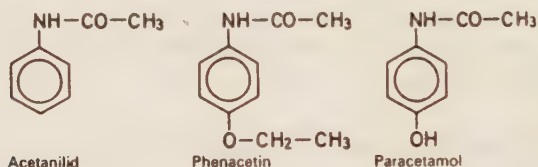


Abb. 1: Analgetika der Anilin-Reihe

Erst mit der Entdeckung von BRODIE und AXELROD, die 1948 nachwiesen, daß Phenacetin im Organismus nicht unmittelbar, sondern über seinen Metaboliten - Paracetamol - zur Wirkung kommt (27), setzte eine neue Phase intensiver pharmakologischer Forschung ein (28-31).

Seit Mitte der fünfziger Jahre werden sogenannte "banale Schmerzen" mit Paracetamol behandelt, wobei es in den angelsächsischen Ländern neben Acetylsalicylsäure seine Vorrangstellung behauptet. Erste Vermutungen über einen Zusammenhang zwischen Phenacetin-Abusus und dem Auftreten interstitieller Nephritiden tauchten bereits vor 25 Jahren auf und führten in Großbritannien und Kanada dazu, daß Phenacetin entweder unter Rezeptpflicht gestellt oder aber der Vertrieb phenacetinhaltiger Arzneimittel verboten wurde (32, 33).

Obwohl in Deutschland bis heute noch eine Reihe von Phenacetin enthaltenden Präparaten im Handel sind, wurde in zahlreichen Fällen eine Umstellung auf Paracetamol vorgenommen.

Die 'Stoffliste (34) verzeichnet weltweit etwa 30 Präparate, die diesen Wirkstoff als Monosubstanz enthalten; sowie 114 Kombinationspräparate mit anderen Arzneistoffen wie z. B. ASS, Coffein oder Barbituraten.

Verstärktes Interesse fand Paracetamol in jüngster Zeit in Deutschland und der Schweiz als Alternative zum bis dahin recht beliebten Aminophenazon, nachdem dieses unter Verdacht geriet, im sauren Milieu des Magens bei Anwesenheit von Nitriten karzinogene N-Nitrosamine zu bilden (35).

Sich häufende Berichte über das Auftreten von Agranulocytose scheinen in nächster Zukunft auch das Schicksal der bis heute gleichfalls weit verbreiteten Pyrazolon-Derivate Antipyrin, Propyphenazon und Metamizol zu besiegeln und damit den Kreis der noch verbleibenden, ohne Rezept erhältlichen Analgetika weiter zu verkleinern (35-37). Gemeinsam stellen alle kritischen Beiträge in diesem Zusammenhang die Forderung, daß der Anwendung von Monosubstanzen gegenüber therapeutisch fragwürdigen Kombinationspräparaten der Vorzug gegeben werden sollte (38-40).

Unter diesen Aspekten sind von einer großen Palette bekannter und verbreiteter Schmerzmittel im wesentlichen zwei Vertreter verblieben, die zur Therapie des "kleinen Schmerzes" zur Verfügung stehen: Acetylsalicylsäure und PARACETAMOL.

2.1.2. Metabolismus

Paracetamol wird rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, so daß Zerfall und Freigabe des Wirkstoffes aus festen Arzneizubereitungen so schnell wie möglich erfolgen sollten. Der Abbau findet in der Leber statt (Abb. 2), wobei zu 90-100 % Konjugate der Glucuronsäure oder Schwefelsäure im Urin ausgeschieden werden (26, 41, 42).

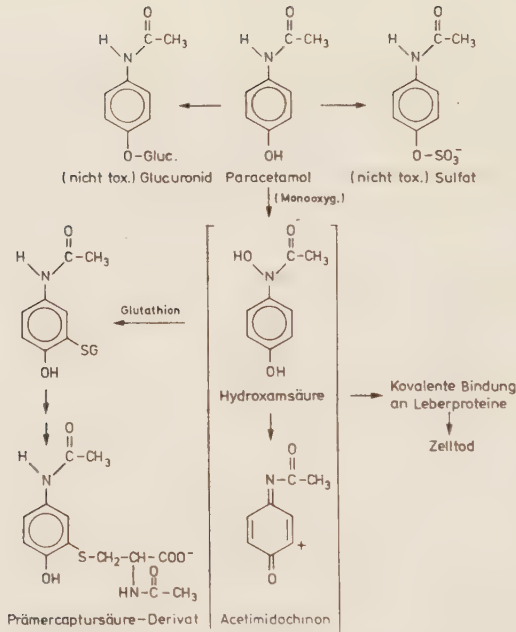


Abb. 2: Metabolismus von Paracetamol, nach (35).

Nach WASSERMANN (35) werden auf diese Weise ca. 80 % der Verbindung in nicht-toxische physiologische Konjugate umgewandelt, während der restliche Teil einen anderen Stoffwechselweg beschreitet, bei welchem unter Einwirkung von mischfunktionellen Monoxygenasen des endoplasmatischen Reticulums zunächst mehrere reaktionsfähige Zwischenstufen gebildet werden und schließlich mittels endogenem Glutathion die Konjugation zu einem wasserlöslichen, ausscheidbaren Prämercaptursäurederivat - einem Cysteinkonjugat - erfolgt (35, 42-45).

Die Gefahr einer Leberschädigung besteht demnach immer dann, wenn auf Grund einer massiven Überdosierung (10-15 g NAPAP als Einzeldosis) die Kapazität der lebereigenen Glutathion-Speicher überschritten wird (26, 46). Dadurch findet eine Anreicherung

reaktiver Zwischenprodukte statt, die über eine kovalente Bindung an Leberproteine zum Zelltod führt; häufig unter dem klinischen Bild eines fulminanten Leberversagens. Im Vergiftungsfall kann die rechtzeitige, hochdosierte Gabe von Cystein bzw. Acetylcystein lebensrettend sein (35, 38).

Der Metabolismus bei Säuglingen und Kleinkindern ist bei Phenacetin und Paracetamol unterschiedlich. Die Fähigkeit zur Konjugation besteht bei Phenacetin nur begrenzt, wodurch bereits bei Applikation geringer Dosen die Gefahr der Methämoglobinbildung droht. Im Gegensatz dazu wird Paracetamol in der Leber schneller glucuroniert als desacetyliert. Es besteht also in erheblich geringerem Maße die Gefahr einer kritischen Methämoglobinbildung, was u. a. die verbreitete Anwendung von Paracetamol in der Pädiatrie erklärt.

2.1.3. Analgetischer Effekt

Die analgetische Wirkung von Paracetamol kommt durch Hemmung der Prostaglandinsynthese - vorwiegend im ZNS - zustande (47-50) und sie wird in einer Reihe vergleichender klinischer Studien als zumindest gleichwertig der von ASS bewertet (51). Eine ausgedehnte Untersuchung sechs verschiedener Analgetika im Doppelblindversuch an 2700 Probanden zeigte für Paracetamol die beste Erfolgsquote, vor allem in der Anwendung als Monosubstanz (52).

2.1.4. Antipyretischer Effekt

Der fiebersenkende Effekt, der allen schwach wirksamen Analgetika gemeinsam ist, beruht auf dem Angriff auf das thermische Regulationszentrum im Bereich des Hypothalamus. Durch das verminderte Ansprechen auf endogene Pyrogene leukocyären Ursprungs wird die Einstellung der Temperaturfühler

normalisiert, ohne daß eine überschießende Hypothermie auftritt (26, 48). In klinischen Studien zeigte sich Paracetamol gegenüber Acetylsalicylsäure gleicher Dosierung ebenbürtig, wenn nicht überlegen (53-56).

2.2. Biopharmazeutische Eigenschaften von Paracetamol

2.2.1. Resorptionsverhalten

Angesichts der Tatsache, daß Paracetamol den eigentlich wirksamen Metaboliten des Phenacetins darstellt, ist die große Anzahl von Untersuchungen über die Pharmakokinetik am Menschen nicht verwunderlich, so daß dieses Kapitel als abgeschlossen gelten kann. Für die absolute Bioverfügbarkeit werden von POSTI im Falle der Verabreichung von Tabletten sowie einer Lösung p.o. Werte von 85 % bzw. 86 % angegeben (57). Unabhängig davon kann nach Untersuchungen verschiedener Autoren die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Blutspiegel $t_{\max}$ in einem relativ weiten Bereich von etwa 15 - 120 Minuten bei peroralen Zubereitungen liegen (57-63). Diese Erscheinung wird auf den Einfluß unterschiedlicher galenischer Formulierungen sowie biologisch bedingte Schwankungen zurückgeführt. WINDORFER et al. berichten von einem besonders raschen Anstieg der Plasmakonzentration nach Einnahme einer Saftzubereitung (64). Dagegen zeigt die rektale Applikation offenbar eine deutlich verminderte Dynamik der Resorptionskinetik, die u. a. auch in den hohen Werten von 3 - 4 Stunden für $t_{\max}$ zum Ausdruck kommt (58).

2.2.2. Pharmakokinetik

Nach der Resorption, die nach NIMMO et al. verstärkt im oberen Darmabschnitt erfolgt (65), tritt Paracetamol im Blutkreislauf auf. Für die Plasmaeweißbindungsquote werden unterschiedliche Werte zwischen 0 und 20 % angegeben (57, 46, 66), die in hohem

Maße von der Dosierung abhängen. Das weitere Schicksal des Pharmakon im menschlichen Organismus wird in der Literatur übereinstimmend am besten durch das offene 2-Kompartiment-Modell beschrieben (67-69). Die Pharmakokinetik kann bei NAPAP zweckmäßig auch durch Konzentrationsmessungen im Speichel bestimmt werden. Dabei ist die Speichelkonzentration derjenigen im zentralen Kompartiment weitgehend angeglichen, so daß der Speichel auch als Teil des zentralen Kompartimentes betrachtet werden kann.

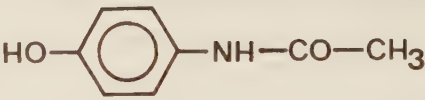
Auf diesen Zusammenhang soll in Abschnitt 8 bei der experimentellen Bestimmung pharmakokinetischer Konstanten näher eingegangen werden.

Für die Plasmahalbwertszeit gilt ein Wert von 2-4 h (41, 68, 70), der auch durch eingeschränkte Nierenfunktion nicht verändert wird (57). Damit zeigt der Wirkstoff eine bemerkenswert rasche Elimination mit geringer Gefahr der Kumulierung. MILLER und Mitarbeiter konnten keine altersabhängigen Unterschiede in der Eliminationsgeschwindigkeit feststellen (71).

2.3. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Paracetamol

Eine Übersicht der wichtigsten physikalisch-chemischen Daten gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der wichtigsten physikalisch-chemischen Eigenschaften des Paracetamol

Strukturformel	
Summenformel	$C_8 H_9 N O_2$
Bezeichnung	Paracetamol, Paracetamol ¹⁾ Acetaminophen ^{2, 3)} Acetamide, N-(4-hydroxyphenyl)- 4-Acetyl-p-aminophenol NAPAP
Molekulargewicht	151,16
Dichte	1,293
Schmelzpunkt	442 - 445 K (169-172°C) ¹⁾ 441 - 445 K (168-172°C) ^{2, 3)}
Aussehen	weiße, kristalline, geruchlose Substanz
Geschmack	bitter
pH	5,1 - 6,5 ²⁾
pK _s	9,0 - 9,5 ⁴⁾
Löslichkeit von 1 Teil in Teilen Lösungs- mittel ⁵⁾	70 Teile Wasser bei Raumtemperatur 20 " Wasser, siedend 13 " Aceton 9 " Propylenglycol 7 " Alkohol
unlöslich in	Äther

1) Europ. Arzneib. Bd. III, 1979, 2) USP XX 1980, 3) BP 1980,

4) Lit. (72, 73, 74), 5) Martindale, 27 th Ed., 1977

2.3.1. Analytik

Die Reinheitsprüfung richtet sich auf Ausgangs- und Nebenprodukte der Synthese wie 4-Aminophenol, 4-Nitrophenol, oder Nebenprodukte der Reduktion wie z. B. Diacetyl-p-aminophenol bzw. Azobenzol, da die Darstellung entweder ausgehend von 4-Nitrophenol nach Reduzierung mit Eisen in Gegenwart von Säuren zu 4-Aminophenol und anschließender Umsetzung mit Acetanhydrid bzw. Eisessig- zu Paracetamol erfolgt, oder über einen weiteren Syntheseweg - ausgehend von Nitrobenzol, nach dessen katalytischer oder elektrolytischer Reduktion zu Phenylhydroxylamin als Zwischenprodukt - durch Umlagerung zu 4-Aminophenol führt.

Zur Identitätsprüfung wird entweder die Reaktion von Fe^{3+} mit der phenolischen Gruppe oder die spektralphotometrische Bestimmung herangezogen (Ph.Eur.; USP XX; BP 1980; Ph.Helv.VI). Weitere Methoden im Rahmen von IN-Vitro bzw. In-Vivo-Versuchen sind in zahlreichen Arbeiten beschrieben. Eine Zusammenstellung geben FAIRBROTHER (75) und KRANZ (63). Meist wird nach vorhergehender Extraktion der Wirkstoff über Diazotierung und Kupplung in eine kolorimetrisch bestimmbare, farbige Verbindung überführt.

Daneben besteht die Möglichkeit der direkten UV-spektrophotometrischen Bestimmung. Zur Ermittlung der pharmazeutischen Verfügbarkeit entwickelten DERENDORF und ROHDEWALD ein Verfahren, bei dem nach DC-Trennung der Arzneistoffe die freigesetzte Menge an NAPAP durch in-situ-Remissionsmessung bestimmt wird (76).

EBEL et al. stellten eine Methode vor, die durch Umgehung des häufig aufwendigen Extraktionsverfahrens die Vorteile der HPLC mit denen einer schnellen Routineanalyse bei gleichzeitig hoher Erfassungsgrenze von 100 ng/ml verbindet (66).

Den störenden Einfluß von Metaboliten konnten PANG et al. durch

Verwendung von ^3H -markiertem Paracetamol als internem Standard ausschalten (77). KNOX und JURAND gelang die Trennung der im Urin konjugiert vorliegenden Metaboliten mittels HPLC unter Verwendung von Ionen-Paar-Säulen und deren Identifizierung im Massenspektrometer (78).

Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten In-vitro- und In-vivo-Speichel-Untersuchungen erwies sich die relativ einfache, direkte spektralphotometrische Bestimmung nach einem Extraktionsschritt mit Äthylacetat als reproduzierbar und praktikabel.

2.3.2. Stabilität

Während KOSHY und LACH eine wäßrige Lösung von Paracetamol bei pH 5-6 als stabil ansehen (79), berichtet der Kommentar des Europäischen Arzneibuches von Verfärbungen der Substanz beim Lagern, ohne daß Veränderungen analytisch nachweisbar wären. Eigene Untersuchungen konnten diese Arzneibuch-Angabe bestätigen, da sich 0,01 %ige Lösungen sogar unter Lichtausschluß bereits innerhalb von zwei Tagen deutlich rotbraun verfärbten.

Nach KALÄTZIS ist bereits in der Ausgangssubstanz wie auch in Handelspräparaten mit der Anwesenheit von 4-Aminophenol zu rechnen. Dieses kann, säure- oder basenkatalysiert - zu gefärbten Chinonimin- bzw. Indophenolverbindungen oxidiert werden (80).

Bei festen Arzneizubereitungen ist demnach besonders auf trockene und lichtgeschützte Lagerung zu achten. Die Problematik angesichts der im weiteren beschriebenen Sprüherstarrungsversuche ist deshalb leicht erkennbar. Gerade unter diesen Streßbedingungen während des immerhin mindestens einige Minuten dauernden Schmelzvorganges sollte die von KOSHY und LACH berechnete Aktivierungsenergie der Umsetzung in der Größenordnung von 73,2 kJ/Mol durch die zugeführte Schmelzwärme leicht zu erreichen sein, so daß selbst bei p-Aminophenol-freiem Ausgangsmaterial mit Verfärbung der Schmelze durch oxidiertes PAP (p-Aminophenol) zu rechnen wäre.

Durch DC-Prüfungen¹⁾ konnte die Anwesenheit derartiger Nebenprodukte in den Ausgangssubstanzen nicht bestätigt werden. Es konnte allerdings bei Schmelzversuchen über einen Zeitraum von 120 Minuten nachgewiesen werden, daß die unter Luftzutritt stets eintretende Braun-violett-Färbung von NAPAP-Schmelzen durch Stickstoffbegasung inhibiert wurde. Infolgedessen war es nicht verwunderlich, daß nur in den nicht begasten Schmelzprodukten nach zwei Stunden durch DC Nebenflecke nachzuweisen waren.

2.3.3. Polymorphie

2.3.3.1. Allgemeine Grundlagen

Eine evtl. auftretende therapeutische bzw. pharmakokinetische Inäquivalenz verschiedener Präparate, die denselben Wirkstoff in gleicher Dosierung enthalten, kann auf der Tatsache beruhen, daß im Zuge der Verarbeitung oder Lagerung polymorphe Modifikationen entstehen. Besonders spektakulär war dies am Beispiel des Chloramphenicolpalmitats zu beobachten: Mit einer Suspension, die jeweils gleiche Mengen der metastabilen Form B bzw. der stabilen Form A enthielt, konnte im Falle der Modifikation B ein siebenmal höherer Plasmaspiegel erzielt werden (81).

Nach LIX et al. versteht man unter Polymorphie das Auftreten von zwei oder mehreren festen Kristallarten, sog. Modifikationen, bei gleichbleibender chemischer Beschaffenheit einer Verbindung (82).

Die Entdeckung der Polymorphie wird MITSCHERLICH zugeschrieben, der 1821 zwei unterschiedliche Kristallformen von Natriumphosphat fand (83). Ein Jahr später beschrieb er die Allotropie des Schwefels (84), und bereits 1832 machten WÖHLER und LIEBIG dieselbe Entdeckung an der ersten organischen Verbindung, dem Benzamid (85). Diese verschiedenen kristallinen Zustandsformen unter-

1) s. Anhang

scheiden sich im Betrag ihrer freien Energie und damit in ihrer thermodynamischen Aktivität. Dementsprechend zeigen polymorphe Modifikationen Unterschiede in einer Reihe galenisch bedeutsamer physikalischer Konstanten:

- Lösungsgeschwindigkeit
- Sättigungskonzentration einer Lösung
- ferner - Schmelzpunkt
- Dichte
- Dampfdruck

Die weitere Forschung auf diesem Gebiet zeigte, daß in bestimmten Verbindungsklassen gehäuft mit dem Auftreten von Polymorphie zu rechnen ist. Im pharmazeutischen Bereich sind vor allem Barbitursäurederivate, Steroidhormone sowie Sulfonamide zu nennen, bei denen bis zu 70 % der therapeutisch eingesetzten Verbindungen in zwei oder mehreren Modifikationen vorliegen (86). Außerdem wurde vor wenigen Jahren festgestellt, daß durch die Sprühtrocknung von Lösungen kristalliner Substanzen eine Überführung in amorphe Produkte gelingt (87). Als Erklärung wird der extrem rasche Entzug des Lösungsmittels angenommen, da bei langsamer Trocknung stets mehr oder weniger starke Kristallisation auftritt. Auf Grund dieser Erkenntnisse mußte auch bei der Sprüherstarrung auf möglicherweise auftretende Modifikationsumwandlungen geachtet werden.

Die Änderung der physikalischen Eigenschaften polymorpher Arzneistoffe beeinflußt ihr Verhalten bezüglich der Freisetzung aus der Arzneiform und möglicherweise auch der Resorption aus dem Gastro-Intestinaltrakt. So wird in vielen Fällen bei schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen die Auflösung zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Resorption.

Dem Galeniker stellt sich daher die Aufgabe, auch unter Berücksichtigung der Erkenntnisse der Polymorphieforschung durch technologische Maßnahmen die therapeutische Sicherheit bzw. Äquivalenz der Arzneimittel zu gewährleisten.

Darüberhinaus ergibt sich die Möglichkeit, Arzneizubereitungen zu entwickeln, in denen der oder die Wirkstoffe in einer energiereicheren, metastabilen Form vorliegen. Über eine höhere Lösungsgeschwindigkeit - verbunden mit einer für solche Modifikationen typischen Übersättigungsrate - gelingt es in vielen Fällen, eine verbesserte Bioverfügbarkeit gegenüber der normalen, kristallinen Ausgangssubstanz zu erreichen.

Als geeignete Methoden, Arzneistoffe in eine energiereiche, metastabile Form zu bringen, sind wie bereits erwähnt die Zerstäubungstrocknung, Schmelzerstarrung (87, 88), sowie Mahlen der Substanz in Kugelmøhlen oder Schwingmøhlen (89, 90), zu nennen. Es läßt sich jedoch zeigen, daß es häufig nicht möglich ist, die angestrebte energiereichste Modifikation zu erhalten, d. h. den Wirkstoff in eine "röntgenamorphe Form" zu überführen.

Für metastabile Modifikationen gilt ganz allgemein, daß ihre Instabilität und damit die Tendenz zur Rückumwandlung mit der Größe der Energiedifferenz zwischen metastabilem und stabilem Zustand zunimmt (82). Das bedeutet, daß die erhaltenen energiereichen Formen im Laufe der weiteren Verarbeitung zur endgültigen Arzneiform oder durch Lagerung wieder in den stabilen Zustand zurückkehren können. Entscheidend für eine pharmazeutische Verwendung solcher polymorpher bzw. amorpher Formen ist in jedem Fall die Frage, ob dieser Zustand hinreichend stabil ist, d. h. ob die Tendenz zur Rückumwandlung unter normalen Bedingungen ausbleibt oder zumindest eine mehrere Jahre andauernde Haltbarkeit garantiert ist.

Es fehlte daher nicht an Versuchen, durch geeignete Verfahren die Stabilität von röntgenamorphen Arzneistoffen zu erhöhen und damit die erwähnten Vorteile therapeutisch nutzbar zu machen. Durch Sprøheinbettung gelang NÜRNBERG die Herstellung stabilisierter Vitamin-Zubereitungen (91). Dabei wird der Arzneistoff

zusammen mit einem geeigneten hochmolekularen Trägermaterial der Zerstäubungstrocknung unterworfen. Durch die Verteilung des Wirkstoffes im indifferenten Kolloid kann die Rekristallisation inhibiert werden.

Eine solche Möglichkeit ist indessen für das hochdosierte Paracetamol prohibitiv, da einerseits die Tabletten durch den Hilfsstoffzusatz zu groß werden würden und andererseits höhere Kolloidanteile von mehr als 10 % den Tablettenzerfall merklich beeinträchtigen. Diese Tatsache hatte bereits KRIEGER bei der Rezeptur gut zerfallbarer Griseofulvintabletten unter Einsatz eines 20 % Methylcellulose enthaltenden Sprühtrocknungsproduktes erkannt (92).

Durch Sprühprozesse (Sprühtrocknung und Sprüherstarrung) kann eine Vergrößerung der Partikeloberfläche erreicht werden, die zusammen mit der Sättigungskonzentration in die von NOYES und WHITHNEY (93, 94) aufgestellte Beziehung eingehen, welche die Auflösung einer Substanz in einem nicht reagierenden Lösungsmittel beschreibt:

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot O \cdot (c_s - c) \quad \text{Gl. 1}$$

$\frac{dc}{dt}$ = Auflösungsgeschwindigkeit

k = Auflösungsgeschwindigkeitskonstante; abhängig von der Art des Lösungsmittels, der Temperatur, der Turbulenz und der Anwesenheit anderer Stoffe.

O = Oberfläche des ungelösten Feststoffes

c_s = Konzentration der gesättigten Arzneistofflösung

c = Konzentration des Arzneistoffes im umgebenden Lösungsmittel zur Zeit t .

Unter der Voraussetzung einer guten Resorption des Arzneistoffes wird bei großem c_s gegenüber c die Auflösungsgeschwindigkeit direkt proportional der Löslichkeit:

$$\frac{dc}{dt} \sim k \cdot 0 \cdot c_s \quad \text{Gl. 2}$$

Damit hängt es also von den jeweiligen Stoffkonstanten ab, welcher Effekt stärker das Resorptionsverhalten beeinflusst.

Bei Paracetamol, das zu mehr als 1 % - also nicht sehr schwerwasserlöslich ist, wäre demnach ein resorptionssteigernder Effekt eher über eine Vergrößerung der dem Lösungsmedium angebotenen Oberfläche zu erwarten.

Schwerpunkte der Polymorphieforschung lagen zunächst bei den erwähnten Verbindungen wie Barbituraten, Steroidhormone und Sulfonamide; in neuerer Zeit erlangten Herzglycoside wie z. B. Digoxin (19) großes Interesse (95-100).

Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppen begründen die Forderung von HALEBLIAN und McCURONE (95), für jeden Arzneistoff das Auftreten polymorpher Formen zu prüfen und diese Angaben genauso wie Schmelzpunkt oder ähnliche physikalische Daten tabellarisch aufzuführen.

2.3.3.2. Polymorphie von Paracetamol

In der Literatur sind - allerdings nur vereinzelt - Hinweise für das Auftreten polymorpher Modifikationen des Paracetamols zu finden. Das Europäische Arzneibuch gibt für NAPAP ein Schmelzintervall von 169 - 172 °C an. Außerdem wird im Kommentar erwähnt, daß mittels DTA bei einer erstarrten Schmelze eine "Umwandlung" bei 157 °C zu erkennen ist, wobei zuvor ein exothermer Vorgang bei 67 °C auftritt.

KUHNERT-BRANDSTÄTTER beschreibt neben der stabilen kristallinen Ausgangssubstanz eine Modifikation II, die durch Erstarren der Schmelze entsteht und ein Schmelzintervall von 427 - 429 K (154 - 156 °C) besitzt (86).

GÜBER et al. charakterisieren Paracetamol als polymorphe Substanz, deren Modifikation II bei 430 K (157 °C) schmilzt (101).

Grundlage dieser Angaben war in den zuletzt genannten Fällen die "thermomikroskopische Methode" nach KOFLER, bei der das Verhalten von Substanzen während des Aufheizvorganges polarisationsmikroskopisch verfolgt wird. Eine quantitative Erfassung der Umwandlungsphänomene gestattet dieses Verfahren jedoch nicht. Daneben erfordert es einen geschulten Blick, um auch kleinste Veränderungen der Kristallstruktur sicher zu erkennen. Zwar ist prinzipiell jede Methode, die unterschiedliche kristallographische und physikalische Eigenschaften charakterisieren kann, alleine in der Lage, zwischen verschiedenen Zustandsformen zu unterscheiden. Sinnvoller erscheint eine Kombination von zwei oder drei Verfahren (102, 103), wobei sich die Auswahl nach der Zielsetzung der Analyse, der apparativen Ausstattung und der Ausbildung des Untersuchenden richtet (104).

Genauere Angaben unter Verwendung mehrerer moderner Untersuchungsmethoden sind für Paracetamol aus der Literatur nicht zu entnehmen, so daß entsprechende Prüfungen durchgeführt werden mußten.

Eine Auswahl geeigneter Analysenmethoden zur Charakterisierung polymorpher Stoffe ist nachstehend aufgeführt, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben (105-112):

- Thermoanalyse
- Röntgenbeugung
- Polarisations (Heiztisch)-mikroskopie
- Elektronenmikroskopie
- IR-Spektroskopie
- NMR-Spektroskopie
- Dilatometrie
- Dichtebestimmung
- Refraktometrie

Im Rahmen der hier beschriebenen Arbeiten konnten Untersuchungen mit Hilfe folgender Methoden durchgeführt werden:

- Quantitative Differentialthermoanalyse (DTA)
- Zählrohrdiffraktometrie (RD)
- Polarisationsmikroskopie
- IR-Spektroskopie
- Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Bis auf die rein optischen Verfahren besitzen diese Methoden den Vorteil, daß sie relativ einfach - und ohne großen Zeitaufwand - durchzuführen sind und sich in ihren Aussagen meist ideal ergänzen. Darüberhinaus besteht bei DTA, RD und IR-Spektroskopie die Möglichkeit, Meßdaten quantitativ zu erfassen und einer rechnerischen Auswertung zugänglich zu machen.

2.4. Untersuchung der Paracetamol-Ausgangssubstanzen

Als Ausgangsmaterial für die im weiteren beschriebenen Sprüh- und Tablettversuche diente ein von der Firma E. Merck, Darmstadt, bezogenes Handelsprodukt mit der Bezeichnung:

„Paracetamol kristallin“, der Chargennummer 6 383 303.

Daneben fand eine von der Firma Hoechst, Frankfurt, unter dem Namen "Paracetamol feinst" vertriebene Substanz mit der Chargennummer 3 28 B 959 Verwendung.

Beide Substanzen zeichneten sich durch hohe Reinheit aus und entsprachen den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches in allen Punkten.

Ansichts der Tatsache, daß durch technische Operationen wie:

- Sprühprozesse
- Tribomechanische Beanspruchung (Mahlung)
- Tablettierung

physikalische Veränderungen auftreten können, sollte zunächst unter den im Abschnitt Polymorphie beschriebenen Kriterien der Ausgangszustand charakterisiert werden.

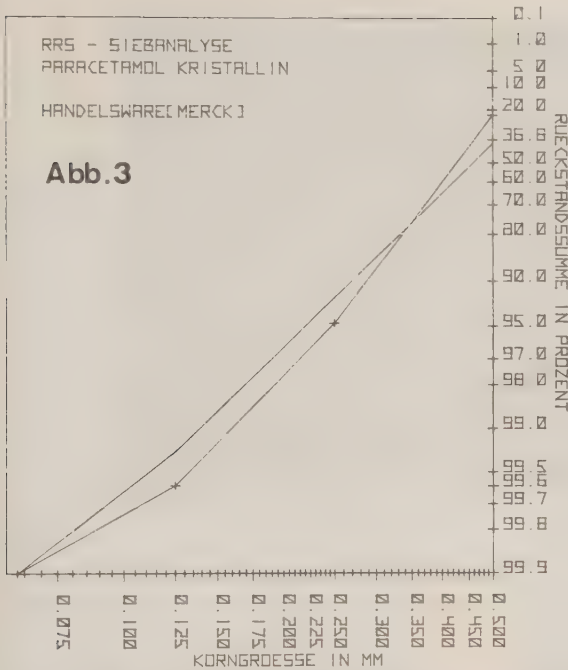
2.4.1. Korngrößenbereich

Das Korngrößenspektrum des Merck-Produktes wurde durch Siebana-lyse (Fritsch-Pulverisette) ermittelt. Wie die Darstellung im RRSB-Netz zeigt (Abb. 3), handelt es sich um ein relativ grob-körniges Pulver mit einem Korngrößenkennwert von $d' = 0,508$ mm und geringer Kornstreibreite, ausgedrückt durch den Gleichmäßig-keitskoeffizienten $n = 3,546$.

Die Handelsware der Firma Hoechst zeigte auf Grund der geringen Korngröße eine Tendenz zur sekundären Agglomeration, so daß sie einer Siebanalyse mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln nicht zugänglich war. Die mikroskopische Teilchenausmessung er-gab einen durchschnittlichen Teilchengrößenbereich von etwa 5 - 30 μ m. Beide Produkte erscheinen im Polarisationsmikroskop als anisotrope Kristalle (Abb. 4a,b).

In der Rasterelektronenmikroskopischen Betrachtung lassen sich die scharfen Bruchflächen der grobkristallinen Form erkennen (Abb. 5a), während bei der "Feinst"-Ware Partikel mit deutlich abgerundeten Kanten auffallen (Abb. 5b).

Ein Vergleich der IR-Spektren liefert bei übereinstimmenden Hauptsignalen und Finger-Prints keine Anzeichen für das Vor-liegen einer anderen Modifikation (Abb. 6).



KENNEICHNENDER
KORNDURCHMESSER d' : 0.508 MM
GLEICHMAESSIGKEITSZAHL
 n : 3.546
50 PROZENT RUECKSTAND BEI
0.458 MM
RESTVARIANZ BEI WEIBULL-
VERTEILUNG: 305.569
BINOM. MITTELWERT: 0.457 MM
BINOM. STANDARDABWEICHUNG:
0.143 MM

A: SIEBWEITE MM
B: PROZENT RUECKSTAND
GEFUNDEN
C: PROZENT RUECKSTAND
BERECHNET

A	B	C
Ø 500	22.78	38.88
Ø 250	71.98	53.35
Ø 125	4.84	7.08
Ø 63	0.40	0.63

Berechnungsgrundlage:

$$R = 100 \cdot e^{-(d/d')^n} \quad (124)$$

R = Siebrückstand in %

d = Korngröße

d' = Kennzeichnender Korndurchmesser

n = Gleichmäßigkeitszahl

$$R(d) = e^{-(d/d')^n} = e^{-1} = 36,8\%$$

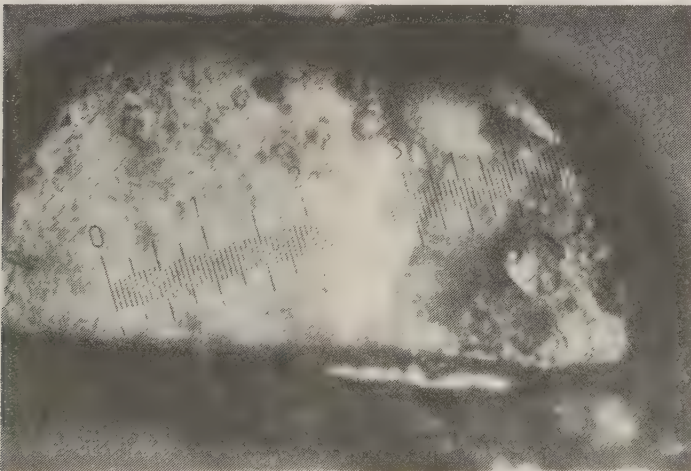


Abb. 4a: Polarisationsmikroskopische Aufnahme von
Paracetamol, Handelsware Merck.
Vergrößerung 10 x 15; 20 Teilstriche = 88 μ m

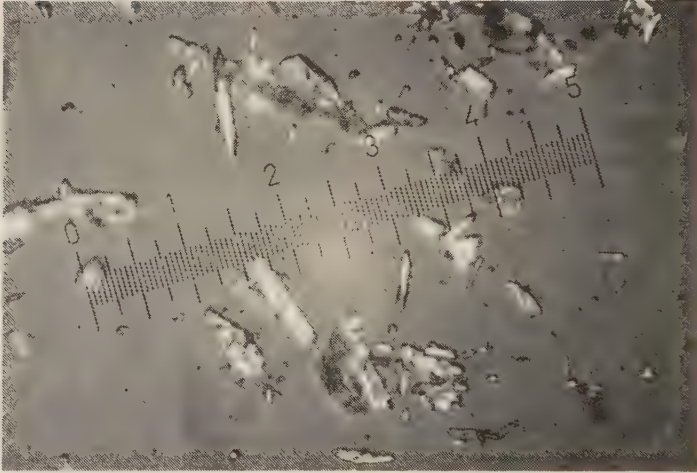


Abb. 4b: Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Paracetamol "feinst", Handelsware Hoechst. Vergrößerung 20 x 15; 20 Teilstriche = 44 μm



Abb. 5a: ---|---| 142 μm
REM-Aufnahme von Paracetamol,
Handelsware Merck.
Vergrößerung 70 x

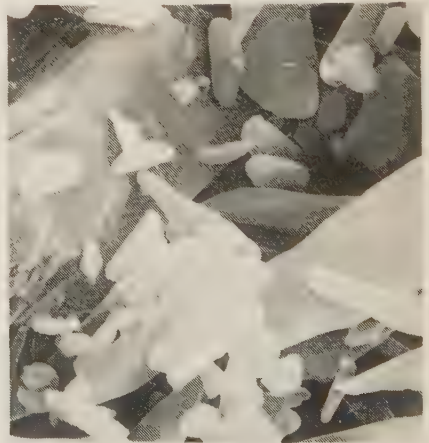
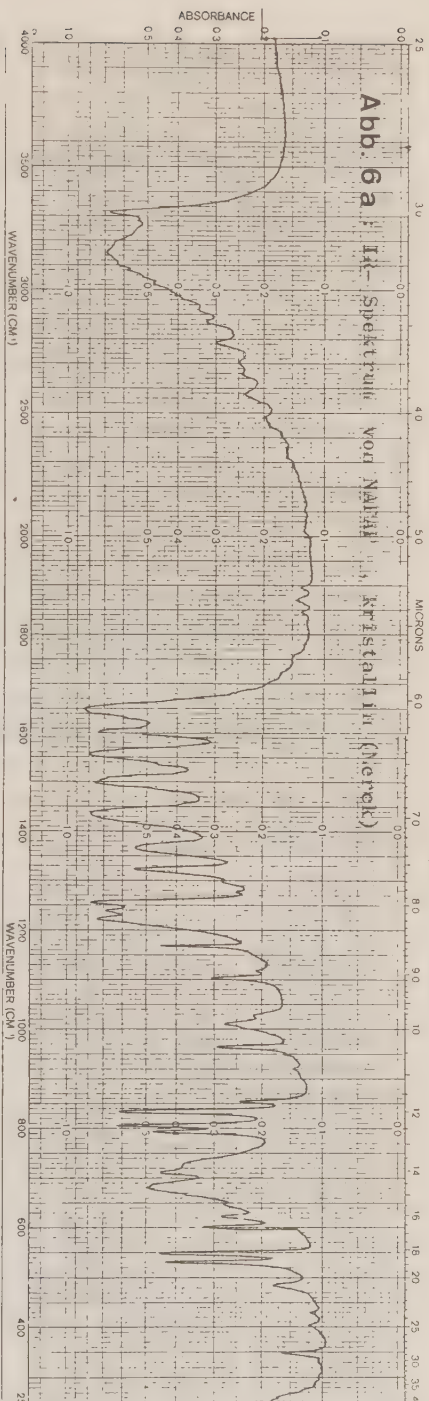
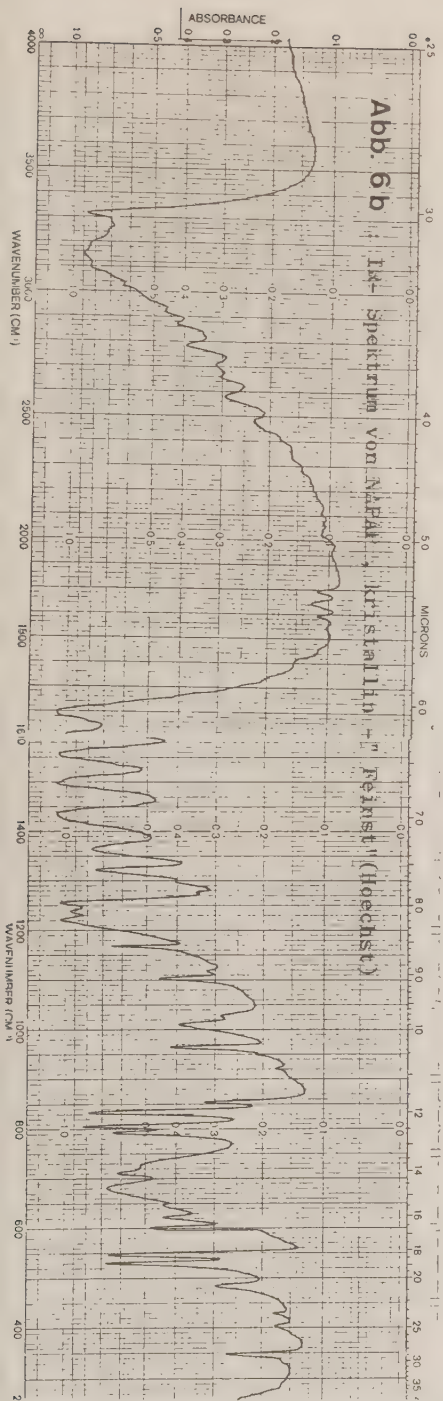


Abb. 5b: ---|---| 10 μm
REM-Aufnahme von Paracetamol
Handelsware Hoechst.
Vergrößerung 1000 x



1
10
1

Abb. 6b: IR-Spektrum von NALAM, Kristallin - "feinst" (Boehringer)



2.4.2. Röntgenbeugungsanalyse

Die Pulverdiffraktogramme beider Ausgangssubstanzen sind in Abb. 7a dargestellt. Bei der Präparation der Proben war in Anbetracht der unterschiedlichen Korngrößen besonders die Vermeidung zusätzlicher Textureffekte zu beachten. Die Probenvorbereitung erfolgte daher mit Hilfe eines Spezialproben-trägers, wie er von DÖLLE (19) zur Präparation voluminöser Sprüh-trocknungsprodukte eingesetzt wurde. Im Prinzip entsprach er dem von GERST (5) zur Herstellung von Cellulose-Diffraktogrammen bei definierter Porosität verwendeten Typ (s. Abb. 8).

Bei einheitlichem "Finger-Print" der Beugungsmuster fällt die im Vergleich zur gröberkristallinen Substanz andeutete Verbreite-rung der Röntgeninterferenzen auf. Diese Tatsache ist nach KRISCHNER (109) auf die wesentlich geringere Teilchengröße der "Feinst"-Ware zurückzuführen. Da für quantitative Vergleiche von Beugungsmustern die geforderte maximale Teilchengröße von etwa 10 μm nicht überschritten werden sollte (109), gilt als Be-zugs-Diffraktogramm für alle weiteren Untersuchungen das in Abb. 7b dargestellte Bild der rein kristallinen "Feinst"-Substanz.

Dieser Einfluß der die quantitative Messung von Reflexintensitäten verfälschenden Korngröße geht besonders anschaulich aus einer von ALEXANDER, KLUG und KUMMER durchgeführten Studie hervor (Tab. 2).

Die Autoren unterzogen dazu jeweils 10 Proben eines Quarzpul-vers (Siebdurchgang bei 325 mesh = 44 μm), das in vier Fraktionen klassiert worden war, einer Röntgenbeugungsanalyse.

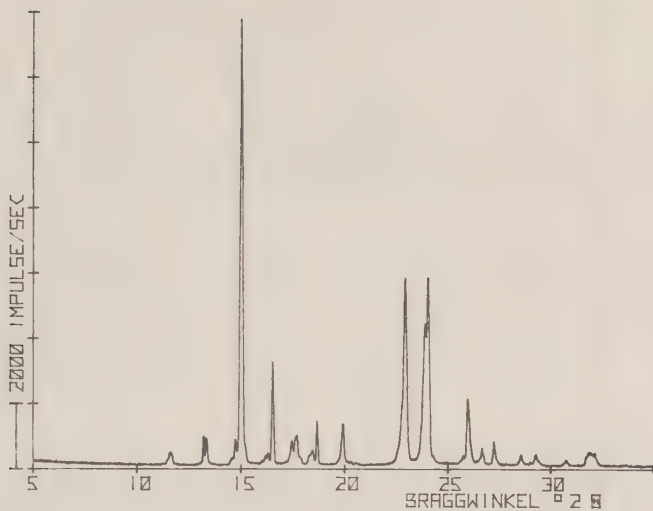


Abb. 7a: Diffraktogramm von NAPAP, kristallin, Handelsware Merck

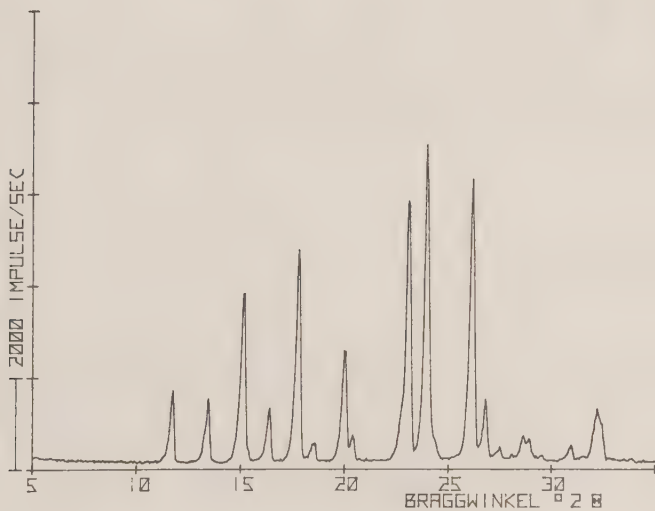


Abb. 7b: Diffraktogramm von NAPAP, kristallin, "Feinst", Hoechst

Probe Nummer	Kornfraktion			
	15-50 μm	5-50 μm	5-15 μm	< 5 μm
x_i	Peakflächen +			
1	7,612	8,688	10,841	11,055
2	8,373	9,040	11,336	11,040
3	8,255	10,232	11,046	11,386
4	9,333	9,333	11,597	11,212
5	4,823	8,530	11,541	11,460
6	11,123	8,617	11,336	11,260
7	11,051	11,598	11,686	11,241
8	5,773	7,818	11,288	11,428
9	8,527	8,021	11,126	11,406
10	10,255	10,190	11,878	11,444
$\bar{x}$	8,513	9,227	11,268	11,293
$\sum(x_i - \bar{x})$	1,541	0,929	0,236	0,132
$\frac{\sum(x_i - \bar{x})}{n} \cdot \frac{100}{\bar{x}}$	18,2	10,1	2,1	1,2
+ Peakflächen in willkürl. Einheiten durch Zählrohrmessung des Maximums bei 3,34 Å und CuKα -Strahlung.				

Tab. 2

Intensitätsbestimmung von Quarzpulver in Abhängigkeit von der Kornfraktion, nach (113).

Aus den Daten geht hervor, daß mit zunehmender maximaler Korngröße das durchschnittliche Flächenintegral (Peakfläche) kleiner wird, während gleichzeitig die durchschnittliche prozentuale Abweichung der gemessenen Intensitäten rapide von 1,2% bei der Fraktion < 5 μm auf 18,2 % bei der Fraktion 15-50 μm ansteigt.

2.4.2.1. Modell-Kristallisationsversuche im Röntgendiffraktometer

Vor der Durchführung der geplanten Sprüherstarrungsversuche aus einer NAPAP-Schmelze sollten zunächst orientierende Vorversuche in einem temperierbaren Probenhalter der Röntgenapparatur durchgeführt werden. Der Grund dafür war die Beobachtung anderer Autoren, daß aus geschmolzenen Wirkstoffen teilkristalline bzw. amorphe Zustände gebildet werden können. Durch systematische Prüfungen bezüglich des Einflusses der Abkühlgeschwindigkeit und Temperatur müßten wichtige Hinweise auf die möglicherweise entstehenden Modifikationen gewonnen werden können.

Ausgehend von einer isotropen Paracetamol-Schmelze bei 448 K (175 °C) wurde der Probenhalter des Pulverdiffraktometers unter definierten Bedingungen abgekühlt. Während die Kühlung des Probenhalters in der Probenkammer des Goniometers mit Hilfe eines Kälteaggregates bis zu Temperaturen von 253 K (- 20 °C) möglich war, mußte die Erstarrung der Schmelze unter flüssigem Stickstoff außerhalb der Röntgenapparatur vorgenommen werden. Zu diesem Zweck diente eine eigens dafür angefertigte Vorrichtung aus Aluminium, auf deren plangedrehte Oberfläche der Spezialproben-träger umgekehrt aufgesetzt wurde. (Abb. 8).

Nach Vorkühlung der Apparatur durch Beschicken mit flüssigem Stickstoff wurden etwa 2-3 g der frisch bereiteten NAPAP-Schmelze in die Öffnung des Probenträgers eingegossen. Auf diese Weise erhielt die später im Goniometer nach oben zeigende Seite der erstarrten Schmelze eine ideal plane Fläche. Ebenso konnte durch den sofortigen Kontakt der in dünner Schicht ausgebreiteten Schmelze mit der tiefgeköhlten Metallfläche eine blitzartige Erstarrung durchgeführt werden.

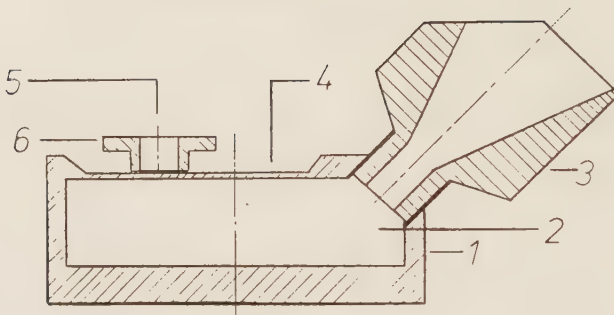


Abb. 8: Vorrichtung zur Herstellung erstarrter Schmelzen im Probenträger des Pulverdiffraktometers.
Erläuterung im Text.

- 1 = zylindrischer Hohlkörper aus Aluminium,
- 2 = Hohlraum zur Aufnahme von Kältesole bzw. flüssigem Stickstoff,
- 3 = einschraubbarer Einfülltrichter aus Alu,
- 4 = kreisförmige Vertiefung der Oberfläche zur Aufnahme des Röntgenprobenträgers,
- 5 = Hohlraum des Pulverprobenträgers, der dazugehörige Alu-Stempel ist dazu entfernt,
- 6 = Röntgenprobenträger in der Stellung, wie er zum Eingießen der Schmelze eingesetzt wurde; die später im Goniometer oben liegende Fläche ist hier der Kühlapparatur zugewandt.

Die unterschiedlich abgekühlten Schmelzen:

- auf Zimmertemperatur (Abb. 9a)
- auf 259 K (- 14 °C) (Abb. 9b)
- auf 253 K (- 20 °C) (Abb. 9c)

ergaben die abgebildeten Diffraktogramme:

Bei unveränderter Lage der kennzeichnenden Beugungswinkel bildet sich bei zunehmender Unterkühlungsgeschwindigkeit - ausgedrückt durch die Temperaturdifferenz zwischen Schmelze und Proben-träger - ein gut erkennbares "Halo" mit aufgesetzten Peaks als Zeichen einer nicht vollständig verlaufenen Kristallisation. Wider Erwarten führt jedoch die abrupte Abkühlung der Schmelze auf die Temperatur des flüssigen Stickstoffs nicht zum röntgenamorphen Zustand, wie aus Abb. 10 ohne weiteres ersichtlich ist. Auffallend ist dabei ferner, daß bei Kühlung mit Hilfe der Kältesole in der Goniometerkammer bei tieferen Kühltemperaturen ein entsprechender Rückgang der Hauptreflexe unter starker Zunahme des amorphen "Halo" zuzuordnen ist, während die weitere Kühlung mit flüssigem Stickstoff zu einem stärker kristallinen Produkt führt.

Der Grund dafür dürfte in einer bereits durch die besondere Art der Kühlung mit flüssigem Stickstoff provozierten Rekristallisation zu suchen sein; in diesem Fall war nämlich eine nicht vermeidbare, lebhafteste Bewegung der erstarrenden Schmelze festzustellen, die offenbar bereits zur Kristallkeimbildung führte. Die starke Tendenz zur Rekristallisation in kürzester Zeit verdeutlicht auch die Tatsache, daß der Kristallisationsvorgang schon beim bloßen Entnehmen des Proben-trägers mit der zunächst (bei Kühlung auf 259 K und tiefer) zäh-viskos erstarrten Schmelze spontan einsetzte.

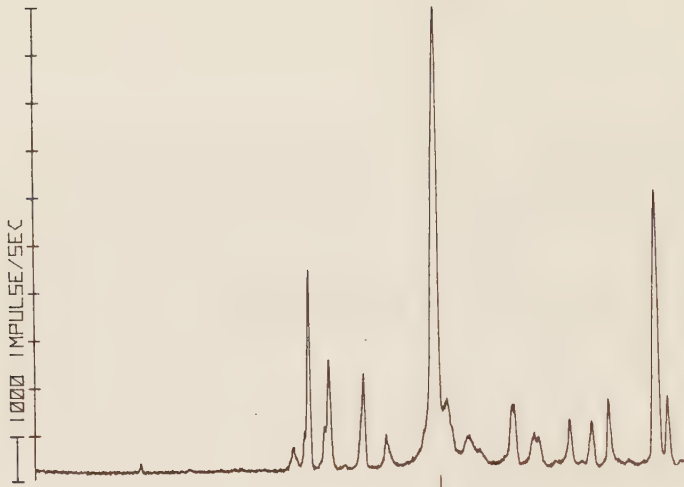


Abb. 9 a:

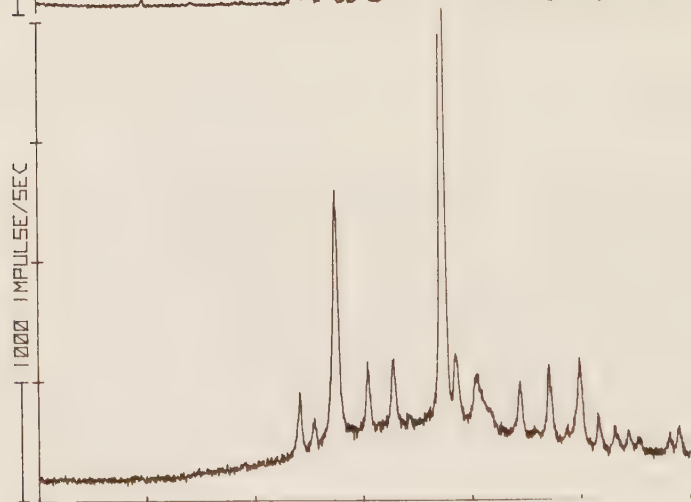


Abb. 9 b:

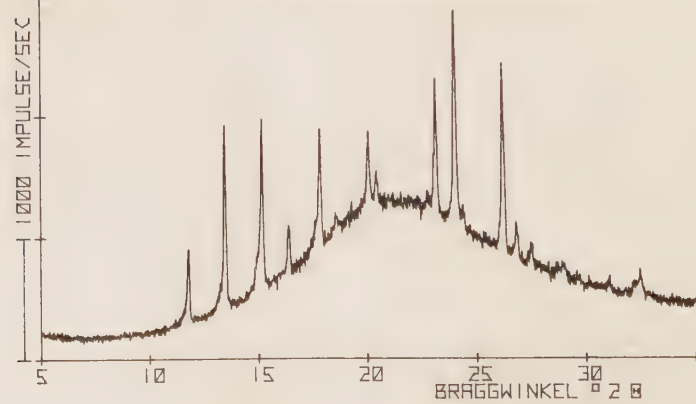
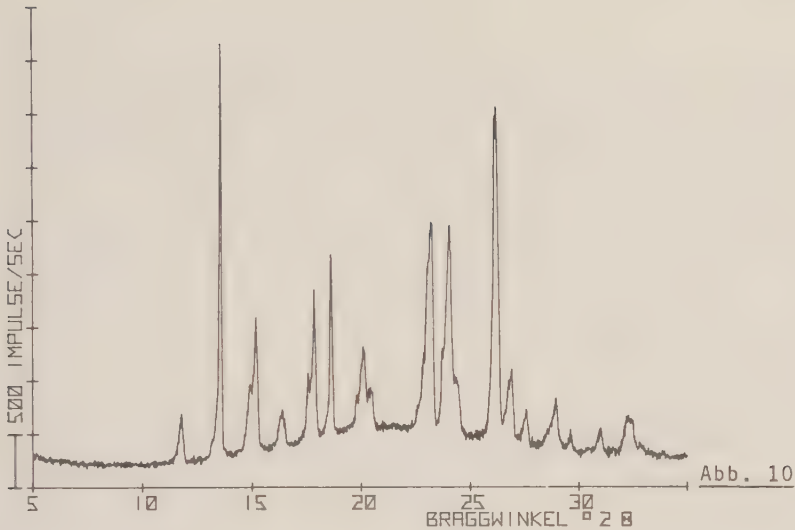


Abb. 9 c:



Legendes zu Abb. 9 und 10:

Abb. 9a: Diffraktogramm einer im Probenträger bei Raumtemperatur erstarrten NAPAP-Schmelze.

Abb. 9b: Diffraktogramm einer NAPAP-Schmelze, erstarrt in der auf 259 K (-14°C) vorgekühlten Probenträgerform.

Abb. 9c: Diffraktogramm einer NAPAP-Schmelze, erstarrt in der auf 253 K (-20°C) vorgekühlten Probenträgerform.

Abb. 10: Diffraktogramm der Schmelze von NAPAP, die in der mit flüssigem Stickstoff gekühlten Probenträgerform erstarrte.

Bei genauer Betrachtung sind dabei zuerst Inseln von Sphäroliten auf der noch transparenten, erstarrten Schmelze zu erkennen. Im Verlaufe weniger Sekunden erfolgt eine zunehmende Trübung unter gleichzeitiger Verfestigung der ursprünglich plastischen Masse zu einer spröden, kristallin glänzenden Substanz. Diese Beobachtung veranlaßte zu einer weiteren Untersuchung, bei der das zeitliche Einsetzen der Rekristallisation in Abhängigkeit von der momentan herrschenden Temperatur der erstarrenden Schmelze dargestellt werden sollte.

Dazu wurde eine Paracetamol-Schmelze in der Probenkammer des Goniometers ohne zusätzliche Kühlung durch Abschalten der elektrischen Widerstandsheizung erstarren gelassen. Ab diesem Zeitpunkt ($t=0$) wurde in bestimmten zeitlichen Abständen die über ein im Probenträger in unmittelbarer Nähe der Schmelze befindliches Widerstandsthermometer registrierte Temperatur ermittelt. Die Bestimmung der im Bereich von $20-24^{\circ}\text{C}$ in Abständen von einer Minute gemessenen maximalen Reflexintensitäten dienten als Maß für die stattfindende Rekristallisation.

In der graphischen Darstellung sind die max. Reflexintensitäten sowie die Temperatur über der Zeit (nach Abschalten der Heizung) aufgetragen (Abb. 11).

Die Rekristallisation setzt nach zwei bis drei Minuten spontan ein, wobei die Temperatur in der Umgebung der erstarrten Schmelze etwa 363 K (90°C) beträgt. Erst nach Abschluß der Kristallisation nimmt die Temperatur im Material kontinuierlich weiter ab. Die Zunahme der Reflexintensität erfolgt synchron während dieser Zeitspanne von ursprünglich 1800 Imp./s im Fall der isotropen Schmelze auf 4500 Imp./s nach Abschluß des Prozesses.

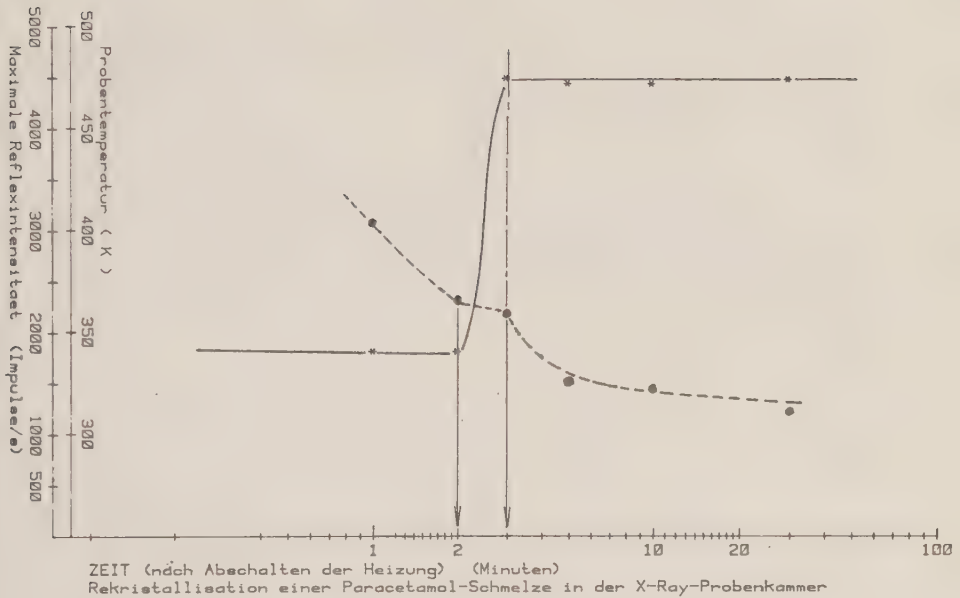


Abb. 11: Rekristallisation einer Paracetamol-Schmelze in der Probenkammer des Röntgendiffraktometers. Bestimmung der maximalen Reflexintensität im Bereich von $20 - 24^\circ 2\theta$ bei einer Winkelgeschwindigkeit von $4^\circ/\text{min}$.

Abzisse: Zeit nach Abschalten der Heizung

1. Ordinate: Maximale Reflexintensität

2. Ordinate: Probentemperatur (mit Thermofühler ermittelt)

• — • = gemessene Reflexintensität

● — ● = Probentemperatur

2.4.3. Differentialthermoanalyse (DTA)

In der quantitativen DTA steht eine Methode zur Verfügung, die unter Einsatz geringster Substanzmengen qualitative und quantitative Aussagen über eine Reihe von Stoffeigenschaften zuläßt. Sowohl DTA als auch DSC (Differential-Scanning-Calorimetry) stellen heute ein unverzichtbares Rüstzeug in der Pharmazeutischen Technologie dar, so daß die Kenntnis ihrer physikalischen Grundlagen zum Basiswissen des Galenikers gehört. Die hier verwendete DTA-Anlage TA 2000 Z der Fa. Mettler, CH-Greifensee, ist bereits ausführlich von SCHENK (108) beschrieben, so daß auf eine Wiederholung verzichtet wird.

Von den kristallinen Paracetamol-Ausgangsprodukten wurden die in Abb. 12 a, b dargestellten DTA-Kurven aufgenommen.

Beim ersten Aufheizen erscheint jeweils als einziges Signal der scharf ausgeprägte Schmelzpeak bei 442 K (169 °C) bzw. 443 K (170 °C). Die Erstarrungskurve der isotropen Schmelze (Abb. 12 c) zeigt bei einer Abkühlrate von -5K/min. einen horizontalen Verlauf bis zum Erreichen der Raumtemperatur, ohne Anzeichen einer stattfindenden Rekristallisation (erkennbar an einer exothermen Auslenkung). Wird allerdings mechanische Energie durch Herauskratzen der Probe aus dem Tiegel zugeführt, so kann die dadurch induzierte Kristallisation visuell verfolgt werden.

Somit unterscheidet sich die DTA-Abkühlmethode von den im Rahmen der röntgendiffraktometrischen Untersuchungen angewandten signifikant, da erstere in allen Fällen zumindest teilkristalline Produkte erkennen ließen. Beim langsamen Abkühlen einer Schmelze in der DTA-Anlage findet also ein Erstarren ohne Kristallisation statt.

Bei erneutem Aufheizen sollte sich die einsetzende Rekristallisation durch einen exothermen Peak zu erkennen geben. Erwartungs-

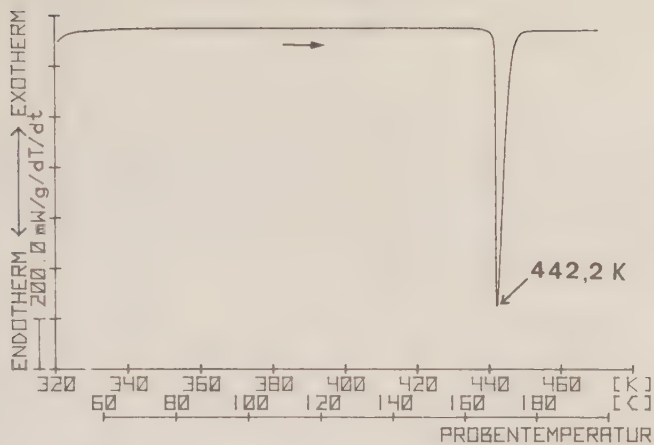


Abb. 12 a

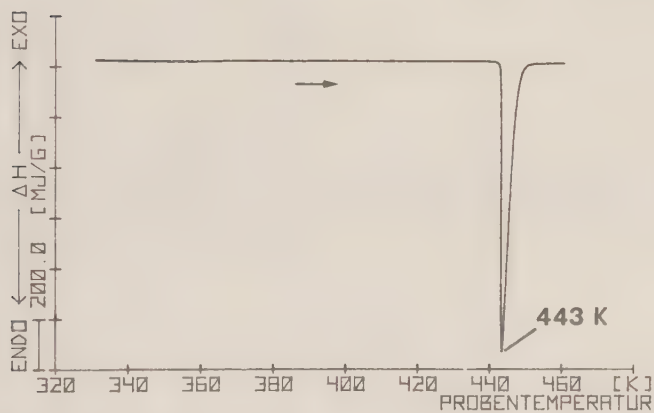


Abb. 12 b

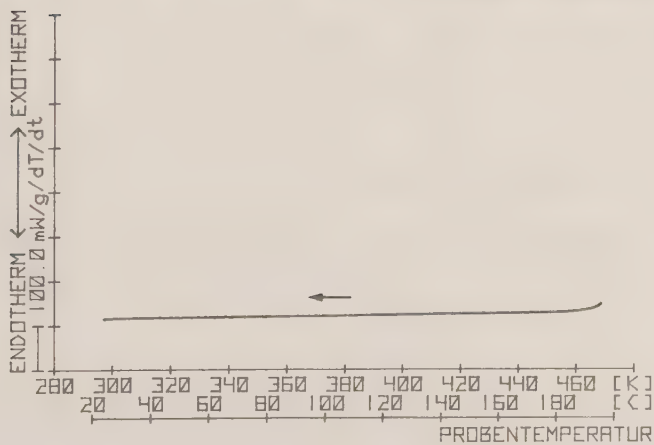


Abb. 12 c

gemäß beobachtet man beim 2. Aufheizen der Probe das Auftreten eines exothermen Vorganges mit Maximum bei 350 K (77 °C), während der darauffolgende Schmelzpeak eine Depression um 9 K auf 432 K (159 °C) erfährt (Abb. 12 d).

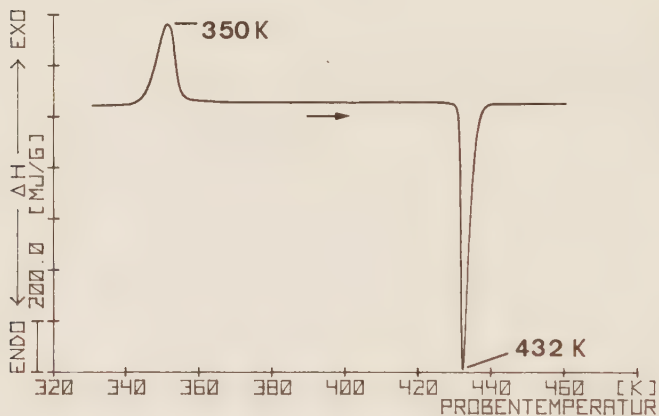


Abb. 12 d

Abb. 12a: DTA-Kurve von NAPAP, krist., Merck,
1. Aufheizen; Einwaage: 2,50 mg; Heizrate: 5K/min;
Atmosph.: N₂, 25 ml/min.

Abb. 12b: DTA-Kurve von NAPAP, krist., "Feinst" (Hoechst);
1. Aufheizen; Einwaage: ca. 2,5 mg; Heizrate: 5K/min;
N₂-Atmosph., 25 ml/min.

Abb. 12c: Erstarrungskurve der zuvor isotherm bei 473 K (200 °C)
geschmolzenen Substanz. Einwaage: ca. 2,5 mg;
Kühlrate: -5 K/min; N₂-Atmosph., 25 ml/min.

Abb. 12d: 2. Aufheizen der unter 12c beschriebenen Probe.
Bedingungen wie in 12a.

Die Rekristallisation führte damit offenbar zur Bildung der bereits erwähnten Modifikation II, die nach GÖBER (101) bei 430 K schmilzt. Die Lage von exothermem und endothermem Signal war auch bei weiteren Erstarrungsvorgängen unter gleichen Bedingungen reproduzierbar identisch zu erhalten.

Diese Beobachtung berechtigt nun aber nicht zu der Annahme, es könnte in jedem Fall durch Erstarrung von Schmelzen eines Wirkstoffes ein amorphes Produkt entstehen. Nach den Ergebnissen der röntgendiffraktometrischen Untersuchung konnte vielmehr gezeigt werden, daß bei relativ rascher Abkühlung in einem nicht erschütterungsfreien Raum eine mehr oder weniger ausgeprägte Kristallisation stattfindet.

Bei Schmelzen, die nach Entnahme aus der DTA-Meßzelle außerhalb des Ofens bei Raumtemperatur abgekühlt wurden, konnte stets eine rasche Rekristallisation - erkennbar am einzigen Signal des Schmelzpeaks bei 442 K - nachgewiesen werden, wobei die stabile Modifikation I der Handelsware entstand (Abb. 12 e).

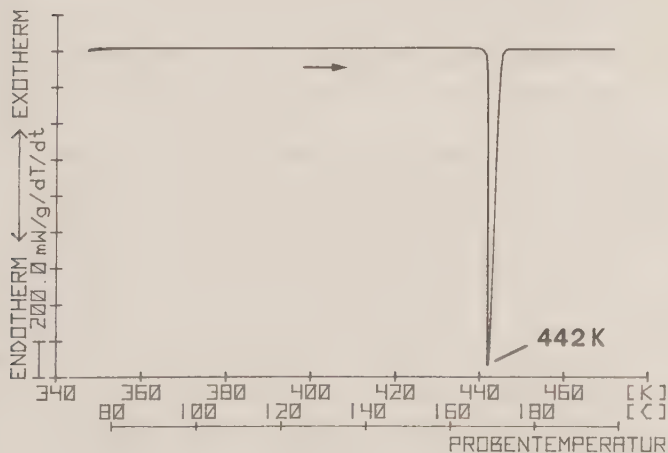


Abb. 12 e

DTA-Kurve von NAPAP; nach dem 1. Aufheizen bis 473 K (200 °C) wurde der Probeniegel rasch aus der Meßzelle entnommen und bis zur Abkühlung ca. 5 min bei Raumtemperatur gelagert. Anschließend erfolgte der 2. Aufheizvorgang: Heizrate: 1,5 K/min; N₂-Atmosph., 25 ml/min.

Diese Abhängigkeit der resultierenden Erstarrungsprodukte von den Abkühlbedingungen wird durch Untersuchungen von EL-BANNA und ISMAIL bestätigt (114). Die Autoren wiesen nach, daß Mahlprodukte von Paracetamol-Schmelzen, die unter verschiedenen Bedingungen in Porzellanschalen erstarrt waren, unterschiedlich hohe Freisetzungsgeschwindigkeiten ergaben, die in jedem Fall aber deutlich über derjenigen einer als Vergleich dienenden kristallinen Substanz lagen. Die Charakterisierung der erhaltenen Produkte geschah jedoch nicht thermoanalytisch oder durch RD.

2.4.4. Zusammenfassung der unter 2.4 erhaltenen Ergebnisse

Paracetamol stellt in Form der Handelsware eine einheitliche kristalline Substanz dar. Beim Erstarren der Schmelze unter normalen Bedingungen - d. h. ohne Einsatz spezieller Kühlmaßnahmen - wird unter spontaner Rekristallisation die stabile Ausgangsmodifikation erhalten, übereinstimmend im "Finger-Print" des Diffraktogramms und identischen thermoanalytischen Daten.

Bei Abkühlung unter definierten Bedingungen mit zusätzlicher Kühlung gelingt es, intermediär einen nichtkristallinen Zustand zu erhalten, der jedoch angesichts der niedrigen Umwandlungstemperatur von 350 K instabil ist und bereits bei geringfügigen mechanischen Operationen (Berühren mit Spatel; Bestreichen mit Objektträger) zur Umwandlung in den kristallinen Zustand tendiert.

Es läßt sich zeigen, daß die Bildung des glasartigen Erstarrens selbst unter Einhaltung entscheidender Parameter wie Temperatur des angrenzenden Mediums oder Abkühlgeschwindigkeit nicht in jedem Fall gelingt, zumindest aber nicht vorausgesagt werden kann. Der Endzustand der erkalteten Schmelze hängt im wesentlichen von folgenden Faktoren ab (115, 116):

- Wärmegefälle (= Enthalpiedifferenz) zwischen Schmelze und angrenzendem Medium
- Wärmeübertragungsart, z. B.
 - Wärmeleitung
 - Konvektion
 - Strahlung

Die Größe der Wärmeleitung wird maßgeblich bestimmt durch die Fläche sowie Dicke der erstarrenden Schmelzschicht. Daneben führt das Erkalten von Schmelzen durch Ausgießen auf feste Unterlagen dazu, daß die Wärmeleitung sowohl über Kontakt als auch durch Konvektion - mit jeweils unterschiedlichen Wärmeübergangszahlen - erfolgt; mit dem Ergebnis, daß eine zur Erzielung eines einheitlichen Erstarrungsproduktes notwendige Konstanz des Erstarrungsvorganges nicht ohne weiteres gewährleistet ist.

Aus folgenden Gründen bietet daher die Gewinnung eines Sprüh-produktes gegenüber der einfachen Schmelzerstarrung (auf festen Unterlagen) wesentliche Vorteile:

- Erzielung geometrisch einheitlich geformter Partikeln; gleiche Schichtdicke,
- Fortfall der Wärmeleitung; Wärmeübertragung findet durch Konvektion und Strahlung statt,
- Vermeidung von Zerkleinerungs- und Klassierungsoperationen durch die Entstehung fließ- und rieselfähiger Pulverprodukte.

3. Gewinnung von Paracetamol-Sprühprodukten

3.1. Einführung

Die beste Gewähr, Dosierungsprobleme bei festen Arzneizubereitungen zu vermeiden, bietet in bestimmten Fällen die Überführung der Ausgangssubstanz in eine möglichst fließfähige Form, d. h. ein Granulat.

Während die Trockengranulierung mehrere chronologisch aufeinander folgende Stufen umfaßt, wird bei der Feuchtgranulierung die eigentliche Aggregation als kornbildende Phase zweckmäßig zusammen mit Mischen und Trocknen in einem Arbeitsgang vereinigt. Obwohl durch derartige Verfahren, die vor allem in Form der Wirbelschichtgranulierung breite Anwendung in der Produktion finden, Haufwerke mit guten Produkteigenschaften erzielt werden können, haften ihnen dennoch einige Nachteile an:

So muß beispielsweise in erheblichem Maße Energie zur Trocknung des feuchten Granulates aufgewendet werden. Bei einer Reihe von Verfahren ist zudem kein kontinuierlicher Prozeß möglich, wodurch ebenfalls wertvolle Energie nach jedem Wechseln der Chargen bereitgestellt werden muß.

Die Konstanz der Korngrößenverteilung des entstehenden Granulates ist oft nur schwer erreichbar, so daß im Anschluß an die Granulierung klassiert wird, um Grob- und Feinkorn abzutrennen. Die Gestalt der erhaltenen Granula ist meist unregelmäßig, bedingt durch die beim Abdunsten des Lösungsmittels neu gebildeten Kristallflächen. Man beobachtet dementsprechend nur in gewissen Fällen ein verbessertes Auflösungsverhalten der verarbeiteten Wirkstoffe, das offenbar vom Verteilungszustand des Wirkstoffs und von der erzielten porösen Granulatstruktur abhängt (117).

Eine direkte Beeinflussung biopharmazeutisch relevanter Eigenschaften der Wirkstoffe im Sinne einer Wirkstoffoptimierung ist jedoch nicht möglich, vielmehr besteht häufig die Gefahr von Zersetzungsreaktionen unter dem Einfluß von Feuchtigkeit, Wärme und Luftsauerstoff (118).

Sprühtrocknung und Sprüherstarrung bieten gegenüber den Granulationsverfahren vielfach gravierende Vorteile, insbesondere wenn sie eine direkte Tablettierbarkeit nach dem Zumischen geeigneter Hilfsstoffe erlauben. Vorteilhaft wirkt sich bei diesen Verfahren weiter aus, daß man einen gelösten, suspendierten oder geschmolzenen Feststoff in einem einzigen Arbeitsgang in ein trockenes, frei fließendes Pulver definierter Partikelgröße zu überführen vermag. Dazu werden Flüssigkeiten, Extrakte, Emulsionen bzw. Schmelzen durch Düsen oder rotierende Scheiben in feine Tröpfchen zerstäubt (versprüht), die nach anschließender Ultrakurzzeittrocknung im bewegten Gasstrom bzw. nach Erstarrung im Kühlgasmedium in Form feiner, in der Regel sphärischer Teilchen mit 1 - 1000 µm Durchmesser anfallen. Die besonderen Vorteile der Sprühverfahren können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

- Feuchtigkeitsempfindliche Stoffe können unter Wasseraus-schluß verarbeitet werden,
- Der auf einen einzigen Arbeitsgang reduzierte Herstellungsprozeß verringert die Kontaminationsgefahr erheblich,
- Kontinuierlicher Betrieb erlaubt hohe Durchsatzleistungen,
- Die Möglichkeit zur Steuerung der Prozeßparameter führt zu Endprodukten mit einheitlicher Qualität und Beschaffenheit,
- Die Sprühtrocknung läßt die Verarbeitung thermolabiler Wirkstoffe wie z. B. Vitamine oder Enzyme zu rieselfähigen Pulvern zu,
- Bei der Sprüherstarrung kann naturgemäß auf Lösungsmittel verzichtet werden,
- Das eingesetzte Kühlgas kann beim Sprühstarrungsverfahren nach Wärmeaustausch dem Prozeß erneut zugeführt werden, da keine Lösungsmitteldämpfe entfernt zu werden brauchen.

3.2. Sprühtrocknung

Obwohl die Gewinnung von Paracetamol als Sprühtrocknungsprodukt nicht Gegenstand dieser Arbeit war, schien es dennoch sinnvoll, solche Produkte in Hinblick auf einen Vergleich mit den später beschriebenen Sprüherstarrungsprodukten darzustellen. Die wissenschaftlichen und technischen Grundlagen der Sprühtrocknung sind in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben worden (119-123), so daß darauf nicht näher eingegangen werden muß.

Paracetamol-Sprühprodukte wurden mit Hilfe eines Laborsprühtrockners ¹⁾ unter Verwendung einer Zweistoffdüse gewonnen. Dabei sollte auch der mögliche Einsatz evtl. kristallisationsverzögernder Hilfsstoffe berücksichtigt werden. Während Untersuchungen unseres Arbeitskreises die besonderen Vorteile makromolekularer Stoffe wie z. B. Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Galaktomannan (5, 6, 19, 92) bei der Herstellung stabiler, röntgenamorpher Sprüheinbettungen unter Beweis stellen konnten, war es hier im Hinblick auf die spätere Sprüherstarrung sinnvoll, solche Hilfsstoffe auszuwählen, die für dieses Verfahren geeignet sein müßten. Die Wahl fiel auf Polyäthylenglycol 6000 (PÄG 6000), Mannit und Sorbit in Konzentrationen von 5 - 20 %.

Diese Substanzen wurden nicht zuletzt deshalb ausgewählt, weil sie auch sonst bevorzugte Tablettierhilfsmittel darstellen und eine günstige Freisetzung des Wirkstoffes erlauben müßten. Tabelle 3 gibt eine Übersicht der im folgenden beschriebenen Produkte mit Angabe der Sprühbedingungen. Bewußt wurde auf eine gezielte Optimierung aller Parameter beim Sprühen verzichtet, was die relativ niedrigen Ausbeuten erklärt. Beläge in Turm und Abscheidezyklon führten ebenfalls zu Verlusten. Zur Frage der Aus-

1) siehe Anhang

Tabelle 3: Sprühtrocknungsprodukte von Paracetamol mit Angabe der Sprühbedingungen

Produkt	Lösungsmittel	Trocknungstemperatur			Sprüh- luft	Aspirator	Pumpe	Ausbeute
		Eingang		Ausgang				
		K	°C	K				%
NAPAP	H ₂ O	415	142	364	91	12	4	29
NAPAP	CH ₃ OH/H ₂ O 3+7	420	147	373	100	15	4	31
NAPAP/PAG 6000 95+5	CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 7+3	378	105	343	75	15	7,5	28
NAPAP/Mannit 80+20	H ₂ O	430	157	371	98	15	4	13
NAPAP/Sorbit 80+20	H ₂ O	423	150	368	95	15	4	25

beuten bei Betriebsanlagen wurden gezielte Versuche auf einem Produktions-Sprühturm ¹⁾ durchgeführt, bei denen in Abhängigkeit von Kolloidzusätzen wie Methylcellulose, PÄG 6000 oder Galaktomannan eine Streuung der Ausbeuten von 20 - 70 % zu beobachten war; d. h. die Frage nach der zu erwartenden Ausbeute hängt weniger von der Dimensionierung der Anlage als von produktspezifischen Parametern sowie in erheblichem Maße von den Sprühbedingungen ab.

Alle Sprühprodukte fielen als rein weiße, voluminöse Pulver an, was auch in den Werten für Schüttgewicht / Stampfgewicht zum Ausdruck kommt. Die starke Neigung zu sekundärer Agglomeration durch statische Aufladung erklärt den hohen Böschungswinkel:

Schüttgewicht	0,3 g/ml
Stampfgewicht	0,38 g/ml
Böschungswinkel	56,8 °

Im Mikroskop waren durchweg nicht-sphärische, unregelmäßig geformte Partikeln zu erkennen; ein ähnliches Bild ergibt sich in der REM-Aufnahme (Abb. 13 a-c). Die Teilchengröße beträgt etwa 10 µm im Durchschnitt bei gleichzeitig hohem Anteil von Partikeln mit 1-2 µm Durchmesser (Abb. 13 a, b).

Im polarisierten Licht ist die Anisotropie der entstandenen Sprühprodukte einwandfrei zu erkennen (Abb. 13 a, b).

1) Der Fa. Heumann, Nürnberg, danke ich für die Möglichkeit der Versuchsdurchführung auf ihrer Betriebsanlage sowie für die Überlassung von größeren Mengen an Lactose.

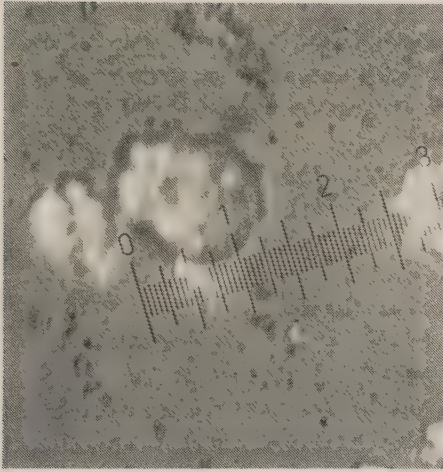


Abb. 13 a $\longleftrightarrow$ 20 μm

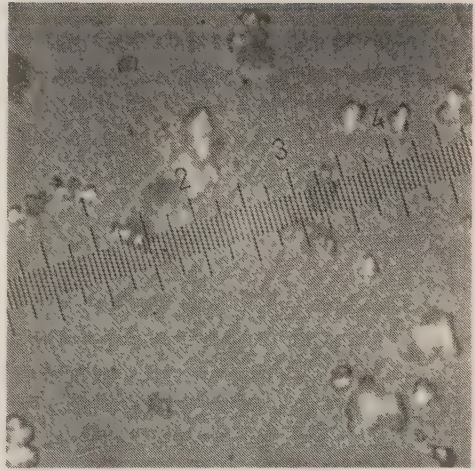


Abb. 13 b $\longleftrightarrow$ 44 μm

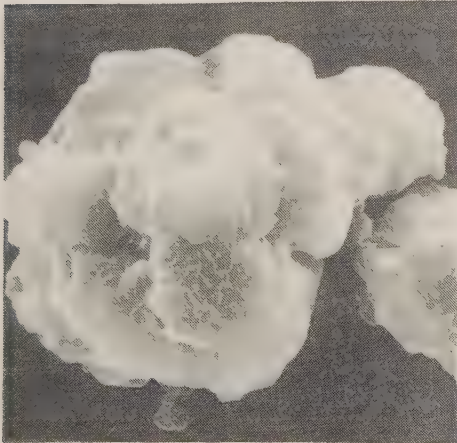


Abb. 13 c $\longleftrightarrow$ 7 μm

Abb. 13a: Polaris. mikrosk. Aufnahme von sprühgetrocknetem NAPAP (aus H_2O).
Vergrößerung: 40 x 15fach;
20 Teilstriche = 20 μm

Abb. 13b: Polaris. mikrosk. Aufnahme von NAPAP, sprühgetr. aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (3+7).
Vergrößerung: 20 x 15;
20 Teilstriche = 44 μm

Abb. 13c: REM-Aufnahme von sprühgetrocknetem NAPAP (aus H_2O)
Vergrößerung: 1500 fach

Aus den DTA-Kurven, die unmittelbar am Tag der Herstellung aufgenommen wurden, wird ersichtlich, daß sowohl das aus wäßriger Lösung wie das aus Methanol/Wasser (3+7) versprühte NAPAP sich nicht von der kristallinen Ausgangssubstanz unterscheidet und vor allem keine exothermen Signale auftreten (Abb. 14).

Dieselbe Erscheinung zeigt die aus Dichlormethan/Methanol gewonnene Sprüheinbettung.

Zusätze von PÄG 6000, Mannit und Sorbit führen zu einer Schmelzpunktsdepression von ca. 10 K.

Die Schmelzpunkte von PÄG 6000 treten und Sorbit treten bei 328 K (55 °C) bzw. 383 K (90 °C) in Erscheinung, während ein für Mannit charakteristischer Peak angesichts des mit NAPAP fast gleichen Schmelzbereiches nicht sichtbar wird.

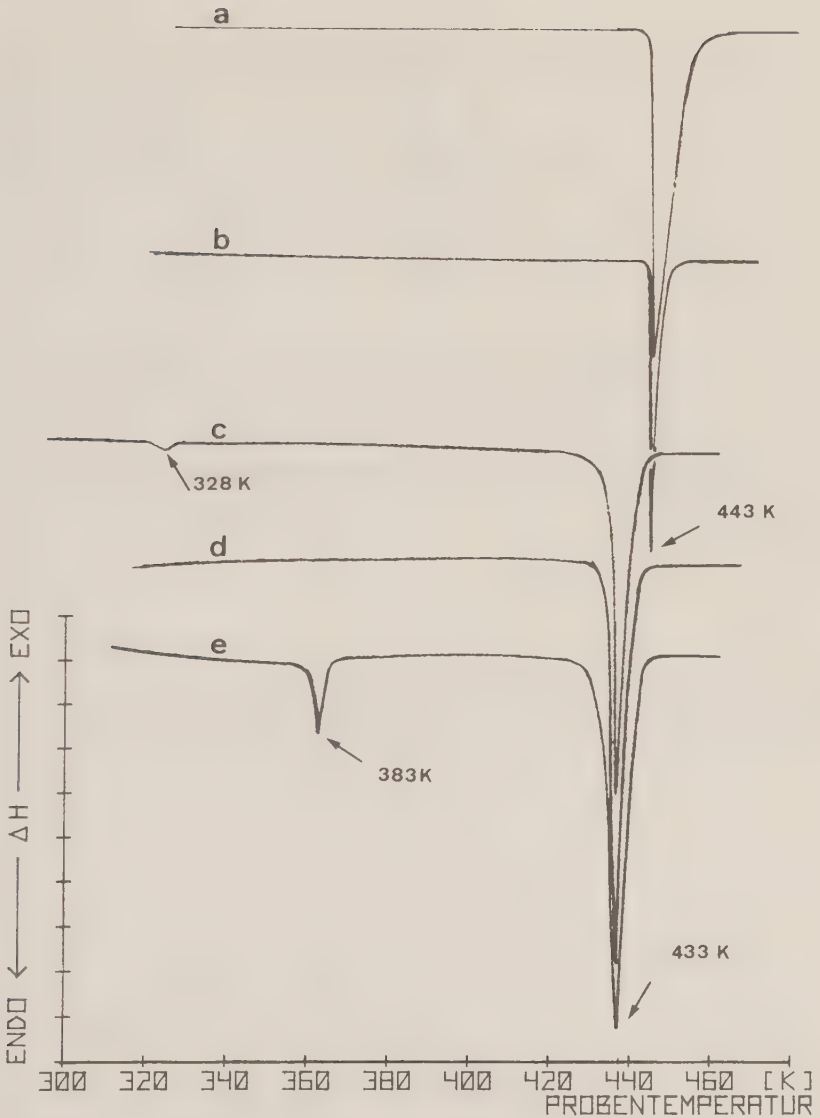


Abb. 14: DTA-Kurven der sprühgetrockneten NAPAP-Produkte;
a = NAPAP, aus H₂O (10%); b = NAPAP, aus MeOH/H₂O;
c = NAPAP+PÄG 6000 (95+5), d = NAPAP/Mannit (80+20),
e = NAPAP+Sorbit (80+20).
Einwaagen jeweils ca. 2 mg; Heizraten: 5 K/min;
Atmosph.: N₂, 25 ml/min.

Ein ergänzend aufgenommenes Diffraktogramm von reinem, sprühgetrocknetem NAPAP führt zu Beugungsmustern, die mit denen der Handelsform "Feinst" nahezu identisch sind (Abb. 15). Die Untersuchung der übrigen Sprühtrocknungsprodukte brachte dasselbe Ergebnis, d. h. die zugesetzten Hilfsstoffe, die zwar selber als Reinsubstanzen deutliche Röntgeninterferenzen aufweisen (Abb. 16), werden angesichts der geringen Konzentration nicht festgestellt.

Die Beobachtung, daß bei dem gewählten Gewichtsverhältnis Wirkstoff : Hilfsstoff mit maximal 20 % Hilfsstoffanteil die Kristallinität des Arzneistoffes nicht merklich reduziert werden konnte, machte auch KRIEGER (92) bei Versuchen, röntgenamorphe Sprüheinbettungen von Griseofulvin zu erhalten. Der gewünschte Zustand ließ sich erst bei einem Wirkstoff/Hilfsstoff-Verhältnis von 25:75 erreichen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Zusätze von Mannit, Sorbit oder PÄG 6000 in dem hier gewählten Konzentrationsverhältnis und unter den vorgestellten Sprühbedingungen stets zu kristallinen und nicht teilweise röntgenamorphen Produkten führten.

Abb. 15

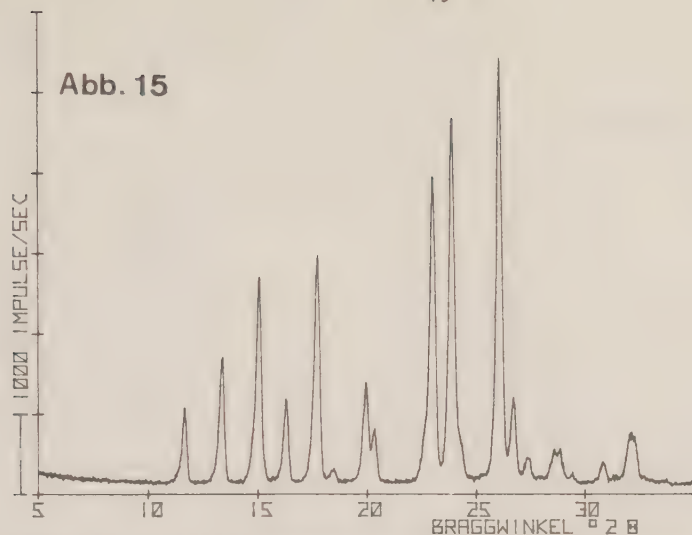


Abb. 15: Diffraktogramm von NAPAP, sprühgetrocknet aus H_2O , unmittelbar nach der Herstellung aufgenommen.

Abb. 16 a

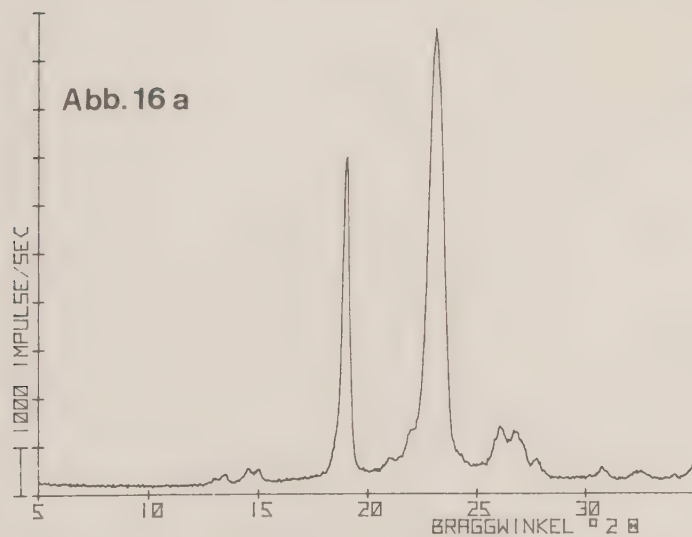


Abb. 16 a: Diffraktogramm von reinem PÄG 6000 (Handelsware)

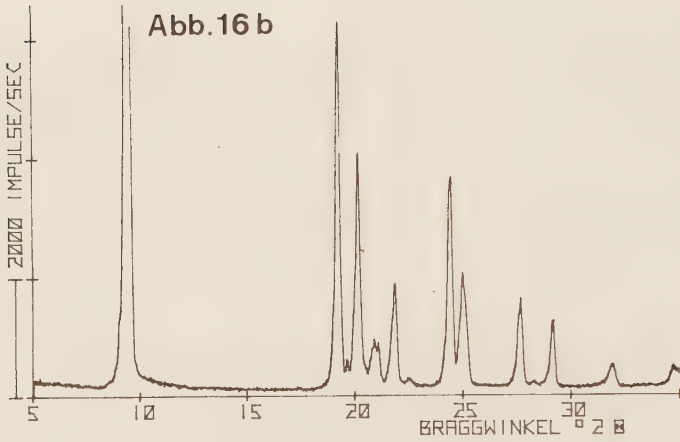


Abb. 16b: Diffraktogramm von reinem Mannit (Handelsware)

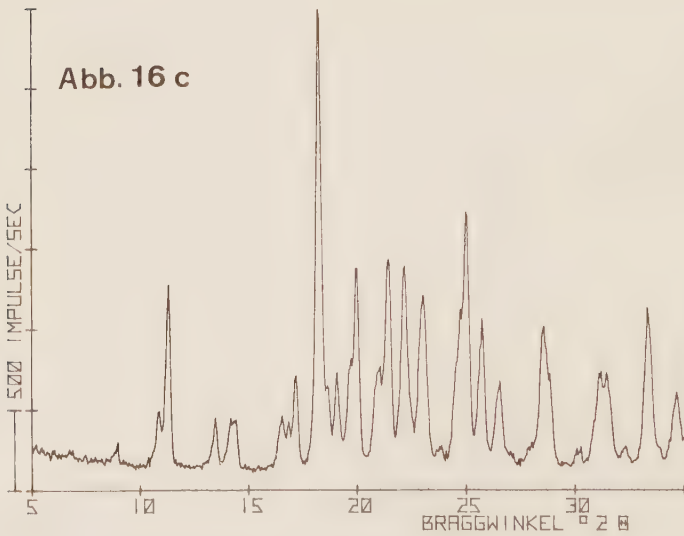


Abb. 16c: Diffraktogramm von reinem Sorbit (Handelsware)

3.3. Sprüherstarrung

3.3.1. Literatur

Nach RITSCHEL (125) wäre der Ausdruck "Sprüherstarrung" besser durch den terminus technicus "Sprühverperlung" zu ersetzen, da die Tröpfchen einer versprühten Schmelze zu "Perlen" erstarren. Ungeachtet dieser Begriffsbestimmung findet die Sprüherstarrung vornehmlich in der Seifen- und Waschmittelindustrie großtechnische Verwendung. Die Gründe liegen im technisch einfach zu beherrschenden Ein-Stufen-Prozeß, der zudem in der Regel ein für Lagerung und Versand günstiges, trockenes und staubfreies Produkt mit hohem Schüttgewicht und bemerkenswert guten Fließeigenschaften liefert.

Verglichen mit der breiten Anwendung der Sprühtrocknung, findet man im pharmazeutischen Bereich verhältnismäßig wenig Literatur über Einsatzmöglichkeiten der Sprüherstarrung.

In einer der ersten Arbeiten aus dem Jahr 1959 berichten ROBINSON und SWINTOSKY (126) von einem Verfahren, bei dem der Wirkstoff Sulfaäthylthiadiazol bei 383 K (110 °C) in eine Schmelze von hydriertem Ricinusöl eingetragen und diese Suspension unter Verwendung einer Zentrifugalzerstäuberscheibe der Sprüherstarrung unterworfen wird. Dabei fallen sphärische Partikeln von etwa 35 µm Durchmesser an, die, als wäßrige Suspension peroral appliziert, eine verzögerte Freisetzung des inkorporierten Arzneistoffes bewirken. Diese Ergebnisse veranlaßten weitere Arbeitsgruppen zu Untersuchungen über die Auswirkungen von Prozeßparametern wie Anlagengröße oder Zerstäubungsdruck auf Form und Größe der sprüherstarrten Teilchen, die aus einem Gemisch des erwähnten Arzneistoffes mit wachsartigen Hilfsstoffen bestanden (127, 128).

Etwa zur selben Zeit wird in Patentschriften von der Möglichkeit berichtet, geschmacksneutrale, wasserlösliche Vitaminzubereitungen sowie Eisenpräparate durch Sprüherstarrung zu gewinnen (129, 130).

Eine südafrikanische Anmeldung macht die Herstellung eines fließfähigen Vitamin A enthaltenden Pulvers durch Sprüherstarung zum Gegenstand der Erfindung (131).

Bei diesen Arbeiten standen mehrere Aspekte im Vordergrund:

- Die Gewinnung "perlförmiger" Haufwerke (132, 133)
- Die Einbettung von Arzneistoffen in indifferente Trägersubstanzen mit dem Ziel einer erhöhten Stabilität des Wirkstoffes.
- Molekulardisperse Verteilung im Träger, verbunden mit einer spezifischen Freigabe des Arzneistoffes aus der Matrix (126, 134-136, 137).

Erst mit Beginn der siebziger Jahre wendet sich das Interesse den bereits bei der Sprühtrocknung entdeckten vorteilhaften Eigenschaften von Sprühprodukten zu. So berichtet 1969 eine russische Autorengruppe von Versuchen, die in Porzellanschalen erstarrte Schmelze von Phenacetin und diversen Hilfsstoffen zur Herstellung von Tabletten zu benutzen (138).

In einer anderen Arbeit zeigte KANIG (139), daß aus sprüherstarrtem Mannit gewonnene Tabletten auch im Falle von Mischungen der Schmelze mit weiteren Wirk- und Hilfsstoffen wie Sulfanilamid, Diphenhydramin bzw. Saccharose oder Lactose wesentlich verbesserte Tablettierungseigenschaften im Vergleich zu Preßlingen, die aus lediglich mechanisch zerkleinerten erstarrten Schmelzen hergestellt werden, aufweisen. Eine US-Patentschrift aus dem Jahr 1967 bezieht sich ebenfalls auf dieses letztgenannte Verfahren (140).

In neuerer Zeit wird von RUPP und HEALY ein Verfahren vorgestellt, das durch Sprüherstarrung von Phenacetin zu einer besser tablettierfähigen Form dieses Wirkstoffes führt (146). Die überraschend günstigen mechanischen und preßtechnischen Eigenschaften des von den Autoren beschriebenen "Kugelgranulates" werden in einer Patentschrift näher dargelegt (147).

3.3.2. Theoretische Grundlagen der Sprüherstarrung

Bei der Sprüherstarrung, die auch als "Sprühverperlung", "Prillen", oder "Prillieren" bezeichnet wird, handelt es sich um ein Verfahren, bei dem die Schmelze eines bei Raumtemperatur festen Stoffes in geeigneter Weise in einzelne Tröpfchen zerteilt, und diesen im weiteren Verlauf die Wärme wieder entzogen wird.

Der Wärmeaustausch wird durch die starke Vergrößerung der Oberfläche beim Übergang der Schmelze in kleine Tröpfchen beschleunigt. Die Erstarrung erfolgt in Sekundenbruchteilen. Die maximale Tröpfchengröße des Erstarrungsproduktes richtet sich nach den Dimensionen der Anlage, der Temperatur, sowie insbesondere nach der Art des Zerstäubungsaggregates.

3.3.3. Wärmeübertragung beim Sprüherstarrungsprozeß

3.3.3.1. Berechnungsgrundlagen

Nach GRIGULL (141) ist das Ausmaß der beim Wärmeaustausch zwischen Schmelztropfen und Kühlgas pro Zeiteinheit übertragbaren Wärmemenge von der geometrischen Beschaffenheit der Tropfen abhängig. Für die bei gegebenem Produktdurchsatz G_p (kg/h) auf das Kühlgas übergehende Wärmemenge Q (J) gilt (142):

$$Q = G_p \cdot [c_p' \cdot (\delta_a - \delta_s) + r_p] \quad \text{Gl. 3}$$

c_p' = spezifische Wärme der Schmelze

δ_a = Sprühtemperatur der Schmelze

δ_s = Schmelzpunkt des Produktes

r_p = Schmelzwärme des Produktes

Setzt man voraus, daß die $\underline{im}$ Kügelchen während der Abkühlung auftretenden Temperaturdifferenzen sehr klein sind, d. h. wenn Kugelwandtemperatur $\delta_w \approx$ Kugelmittelpunkttemperatur δ_M , so kann die Wärmeleitung $\underline{im}$ Produkttröpfchen gegenüber dem konvektiv an das Kühlgasmedium erfolgenden Wärmeübergang vernachlässigt werden. Für den Wärmeübergang gilt dann (141):

$$- \frac{d\delta}{dt} = \frac{\alpha \cdot F_p}{G_p \cdot c_p} \cdot (\delta - \delta_U) \quad \text{Gl. 4}$$

G_p = Gewicht eines Kügelchens

c_p = spezifische Wärme des Produktes

F_p = Oberfläche des Kügelchens

δ = Temperatur des Kügelchens

δ_U = Kühlgastemperatur

α = mittlere Wärmeübergangszahl des Kühlgases

Durch Integration wird daraus:

$$t = \frac{G_p \cdot c_p}{\alpha \cdot F_p} \cdot \ln \frac{\theta_a}{\theta_e} = \frac{\rho_p \cdot d \cdot c_p}{6 \cdot \alpha} \cdot \ln \frac{\theta_a}{\theta_e} \quad \text{Gl. 5}$$

α = mittlere Wärmeübergangszahl des Kühlgases

θ = Temperaturdifferenz zwischen Kügelchen und Kühlgas am Anfang (a) und am Ende (e) des Wärmeüberganges

ρ_p = spezifisches Gewicht des Produktes

d = Durchmesser des Schmelztropfens

Mit der Übertragung dieser Wärmemenge ist der Erstarrungsvorgang abgeschlossen. Die dafür erforderliche Zeit t_E setzt sich zusammen aus:

$$t_E = t_1 + t_2 \quad \text{Gl. 6}$$

wobei t_1 = Abkühlzeit des Schmelztropfens von der Sprüh-
temperatur auf den Schmelzpunkt des betr. Stoffes,
 t_2 = zur Abführung der Schmelzwärme r_p bei konstanter
Schmelztemperatur erforderliche Zeit.

Dabei kann bei genügend kleinem Durchmesser d des Schmelztropfens (≤ 3 mm) der instationäre Wärmeleitwiderstand im Tropfen, sowie die Auskühlung durch Wärmestrahlung vernachlässigt werden.

Weiter ergibt sich für t_1 :

$$t_1 = \frac{\gamma'_p \cdot d' \cdot c'_p}{6 \cdot \alpha} \ln \frac{\delta_a - \bar{\delta}_u}{\delta_s - \bar{\delta}_u} \quad \text{Gl. 7}$$

γ'_p = spezifisches Gewicht des Produktes

d = Durchmesser des Schmelztropfens

$\bar{\delta}_u$ = mittlere Kühlgastemperatur; ergibt sich aus
durch Aufheizung des Kühlmediums beim Wärme-
austausch um die Temperaturdifferenz,

α' = mittlere Wärmeübergangszahl.

δ_s = Schmelzpunkt des Produktes.

δ_a = Sprühtemperatur der Schmelze.

Striche an den Stoffdaten bezeichnen die Schmelze im Gegensatz zum erstarrten Produkt.

Für t_2 gilt hingegen:

$$t_2 = \frac{G_p \cdot r_p}{\alpha \cdot F_p \cdot \theta} = \frac{d \cdot r_p \cdot r_p}{6 \cdot \alpha \cdot (\delta_s - \delta_u)} \quad \text{Gl. 8}$$

F_p = Kugeloberfläche

θ = Temperaturdifferenz zwischen Kugel und Kühlgas am Anfang und Ende des Wärmeüberganges.

Die Wärmeübergangszahl α ist nach:

$$\alpha = \frac{\lambda_u}{d} \cdot 0,33 \cdot Re^{0,6} \quad 20 < Re < 15 \cdot 10^5 \quad \text{Gl. 9}$$

vom Tröpfchendurchmesser und der Wärmeleitzahl des Kühlmediums abhängig.

Re = Reynolds-Zahl

λ_u = Wärmeleitzahl des Kühlgases

Die Reynolds-Zahl ist eine experimentell in Abhängigkeit vom Widerstandsbeiwert c_W eines Körpers (hier der Kugel) bestimmte Größe und aus Diagrammen zu entnehmen, wobei das dimensionslose Produkt $c_W \cdot Re^2$ aus bekannten Größen berechnet werden kann:

$$c_W \cdot Re^2 = \frac{4 \cdot g \cdot d^3 \cdot (\rho_p - \rho_u)}{3 \cdot \nu_u^2 \cdot \rho_u} \quad \text{Gl. 10}$$

g = Erdbeschleunigung

ρ_u = spezifisches Gewicht des Kühlgases

ν_u = kinematische Viskosität der Kühlluft

Schließlich ergibt sich die für den gesamten Erstarrungsvorgang erforderliche Fallhöhe H (= Kühlturmhöhe) unter Berücksichtigung der Absolutgeschwindigkeit v_A der versprühten Teilchen:

$$H = v_A \cdot t_E \quad \text{Gl. 11}$$

dabei bedeutet $v_A = v_R - v_U$ Gl. 12

v_R = Relativgeschwindigkeit des Tröpfchens
im Kühlgasstrom

v_U = mittlere Kühlgasgeschwindigkeit im
Erstarrungsturm

Für die Berechnung von v_R dient folgender Zusammenhang als Grundlage (143):

$$v_R = \sqrt{\frac{4 \cdot g \cdot d \cdot (\gamma_p - \gamma_U)}{3 \cdot c_W \cdot \gamma_U}} \quad \text{Gl. 13}$$

d = Teilchendurchmesser

γ_p = spezifisches Gewicht des Produktes

γ_U = spezifisches Gewicht des Kühlgases

g = Erdbeschleunigung

c_W = Widerstandsbeiwert

Die mittlere Kühlgasgeschwindigkeit v_U läßt sich experimentell mit Hilfe eines Prandtl-Rohres oder PITOT-Rohres einfach und schnell bestimmen.

Im Gegensatz zur Turmhöhe hängt der Turmquerschnitt bei angenommener Kühlgasgeschwindigkeit v_U und der Kühlgasmenge G_K in

der Hauptsache vom Produktdurchsatz ab:

$$D_{KT} = \sqrt{\frac{4 \cdot G_K}{\pi \cdot \gamma_U \cdot \nu_U}} \quad \text{Gl. 14}$$

D_{KT} = Durchmesser des Kühlturmes

G_K = Kühlgasmenge

Die Kühlgasmenge erhält man aus Gl. 3 zu:

$$G_K = Q / \Delta \delta_U \cdot c_U \quad \text{Gl. 15}$$

$\Delta \delta_U$ = Temperaturdifferenz, entstanden durch Aufheizen des Kühlgases beim Wärmeaustausch von der Anfangstemperatur auf eine mittlere Kühlgastemperatur δ_U

c_U = spezifische Wärme des Kühlgases

Es besteht also eine unmittelbare Abhängigkeit der Turmhöhe H von der absoluten Teilchengeschwindigkeit v_A und der gesamten Erstarrungszeit t_E der Kügelchen bei gleichem (gegebenem) Turmquerschnitt. Daraus folgt, daß mit abnehmendem Kugeldurchmesser auch die Absolutgeschwindigkeit v_A geringer wird, was andererseits eine kleinere Turmhöhe bei gleichem Durchsatz erforderlich macht. Das Diagramm in Abb. 17 zeigt die Turmhöhe H als Funktion des Teilchendurchmessers d mit v_U als Parameter am Beispiel sprüherstarrter Stearinsäure.

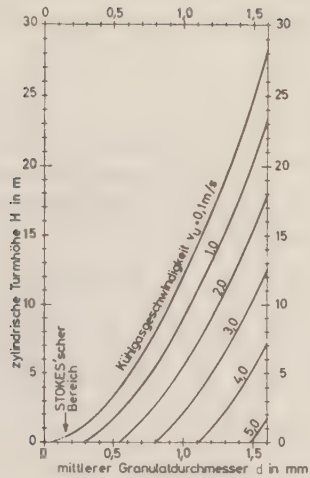


Abb. 17

$H = f(d)$ mit v_g als
Parameter am Beispiel
sprüherstarrter Stearinsäure;
nach (142)

3.3.4. Verfahrensbeschreibung

Anlagen zur Sprüherstarrung sind in ihrem Aufbau den Sprühtrocknern ähnlich und bestehen häufig aus folgenden Teilen:

- Schmelzkessel
- Schmelzpumpe zur Förderung,
ggf. mit Druckpumpe kombiniert,
- Sprühaggregat
- Erstarrungsturm
- Kühlgaszufuhr
- Abscheider mit Produktaustrag
- Kühlgasabfuhr
- Wärmeaustauscher

Das Schema einer Anlage zur Sprüherstarrung ist in Abb. 18 wiedergegeben.

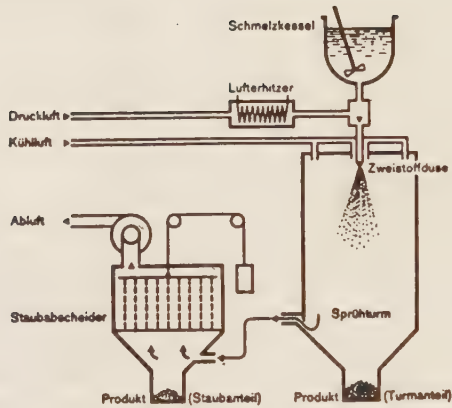


Abb. 18:

Schematische Darstellung einer Anlage zur Sprüherstarrung;
nach (142).

Unterschiede bestehen in der Konstruktion des Zerstäubungsaggregates, das so beheizbar sein muß, daß eine über dem Schmelzpunkt der zu versprühenden Substanz liegende Temperatur an der Behälterwand und in den Leitungen aufrechterhalten werden kann. Der Schmelzbehälter verfügt ggf. über Rührreinrichtungen zur homogenen Verarbeitung von Suspensionsschmelzen.

3.3.4.1. Zerstäubungsaggregat

Das Versprühen der Schmelze kann nach den in Tab. 4 zusammengefaßten, von der Sprühtrocknung her bekannten Verfahren erfolgen.

Tab . 4

Übersicht der gebräuchlichsten Sprüheinrichtungen

Düsen	Einstoffdüse (Druckdüse) Zweistoffdüse (pneumatische Düse)
rotierende Scheiben (Zentrifugal- zerstäuber)	flacher oder gewölbter Teller Schaufelrad Schlitzrad Stegrad Mehrfachreifenrad Düsenkranz
Ultraschall- oder Vibrations- versprüher	Zerfall eines Flüssigkeitsstrahles unter Einwirkung einer Störfrequenz der Wellenlänge λ nach dem Prinzip von WEBER (145).

Der Vibrationsversprüher, eingesetzt in einer von LERK (144) entwickelten Apparatur, ist in Abb. 19 abgebildet. Er stellt insofern eine interessante Besonderheit dar, als sich der Zerfall des zusammenhängenden Flüssigkeitsfadens in einzelne Tröpfchen durch eine Vibrationseinrichtung bei Kenntnis weniger bekannter Größen mathematisch bestimmen läßt. Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit, nahezu drucklos arbeiten zu können.

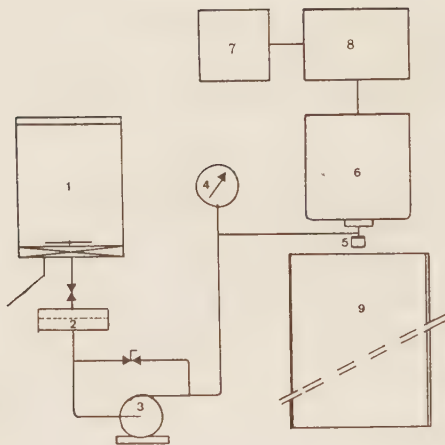


Abb. 19:

Sprühapparatur nach LERK
(144)

Erklärung:

- 1 Vorratsgefäß für das Sprüh-
gerät mit Magnetührer,
thermostatisiert
- 2 Filter
- 3 Pumpe
- 4 Manometer
- 5 Sprühkopf
- 6 Vibrator
- 7 Frequenzgenerator
- 8 Verstärker
- 9 Fallrohr zur Produktkühlung

Einer breiten großtechnischen Anwendung dürfte indessen der Aufwand für die apparative Ausrüstung zur Erzeugung der Störfrequenz im Wege stehen.

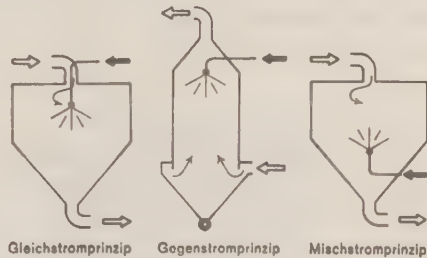
3.3.4.2. Erstarrungsturm

Häufig lassen sich Produktions-Sprühtrocknungsanlagen für die Sprüherstarrung umrüsten. Infolgedessen weisen in der Regel Erstarrungstürme dieselben Bauelemente auf, einschließlich der konstruktionsbedingten Unterschiede, die sich aus der Verwendung von Zentrifugalzerstäubern- bzw. Düsensprühern ergeben.

3.3.4.3. Kühlgasführung

Der Wärmeaustausch zwischen versprühtem Produkt und dem Kühlmedium kann grundsätzlich im Gleich-, Gegen-, oder Misch-Strom erfolgen (Abb. 20):

Abb. 20:
Möglichkeiten der
Kühlgasführung



Alle drei Varianten gewährleisten eine Luftströmung, die ein Absetzen von noch nicht vollständig erstarrten Teilchen an der Wandung verhindert.

Die Abluft verläßt entweder seitlich oder in Richtung des Produktaustrages den Turm, und wird mittels Zyklon- oder Filterabscheidung von Feinstkorn bzw. Staub befreit; ggf. kann sie nach Passage eines Wärmetauschers erneut dem Prozeß zugeführt werden.

3.3.4.4. Produktentfernung

Das anfallende Sprüherstarrungsprodukt kann kontinuierlich, z. B. über eine Zellradschleuse ausgetragen, oder im Chargenbetrieb nach Beendigung des Sprühprozesses aus dem Turm entfernt werden.

3.3.4.5. Korngrößenverteilung

Die Korngrößenverteilung des Endproduktes bewegt sich bei optimaler Einstellung aller Parameter in so engen Grenzen, daß sich häufig ein anschließendes Klassieren erübrigt. Typische Bilder von Kornverteilungen, wie sie beim Versprühen geschmolzener Stearinsäure erhalten werden, sind in Abb. 21 dargestellt.

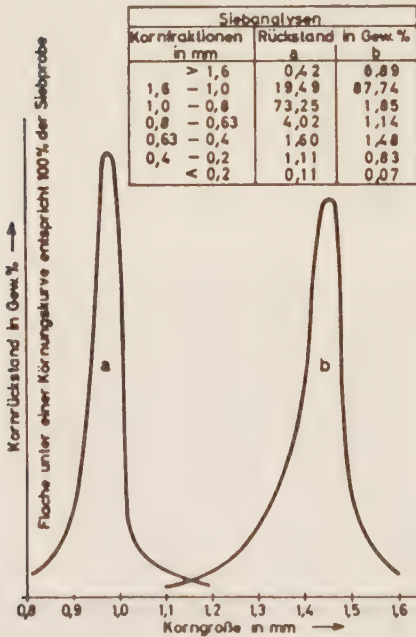


Abb. 21:

Kornverteilungen von
sprüherstarrter
Stearinsäure, nach
(142).

3.3.5. Bau einer eigenen Sprüherstarrungsanlage

Da am Institut keine handelsübliche Sprüherstarrungsanlage, oder ein für diese Zwecke umrüstbarer Zerstäubungstrockner (der Laborzerstäubungstrockner war für diesen Einsatz zu klein dimensioniert!) zur Verfügung stand, mußte eine Apparatur konstruiert werden, die unserer apparativen Ausstattung und der Zielsetzung der Arbeit angepaßt war. Vom Konzept her sollte sie bis zum Halbertechnikumsmaßstab ausbaufähig sein.

Abb. 22 zeigt die gesamte Anlage, die im folgenden näher beschrieben wird und folgende Elemente aufweist:

1. Kombiniertes Schmelz-Sprühaggregat
2. Druckdüse
3. Erstarrungsbehälter
4. Zyklonabscheider
5. Kühlgasführung im Gleichstrom

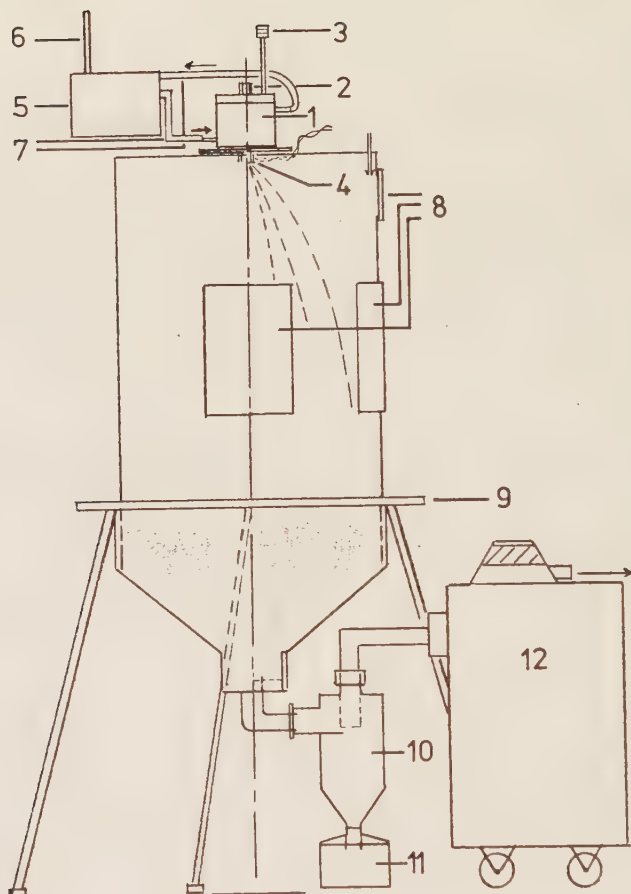


Abb. 22: Verwendete Anlage zur Sprüherstarrung

- 1 = Sprüh-Schmelzvorrichtung
- 2 = Sechskant-Gewindebolzen als Verschluß der Einfüllöffnung
- 3 = Anschlußkupplung für vorhandene Druckluft
- 4 = Druckdüse mit Düsenheizband
- 5 = Ölbad-Umwälzthermostat
- 6 = Kontaktthermometer
- 7 = Metall-Verbindungsschläuche zum Sprühaggregat
- 8 = Beobachtungsfenster
- 9 = Halterung für den aufgesetzten Erstarrungsbehälter
- 10 = Zyklon
- 11 = Abscheidegefäß
- 12 = Industriestaubsauger mit Trockenfilter

3.3.5.1. Wahl des Zerstäubungsprinzipes

Unter den bereits beschriebenen Verfahren zum Versprühen von Schmelzen fiel die Wahl auf die Düsenzerstäubung mittels Druckdüse (= Einstoffdüse). Als besondere Vorteile gegenüber den übrigen, technisch gleichwertigen Zerstäubungsverfahren wurden erachtet:

- Möglichkeit des problemlosen Wechsels der einfach gebauten Düse,
- Geringer Kostenaufwand (Stückpreis) erlaubt die Auswahl mehrerer Düsen unterschiedlicher Bohrung,
- Fortfall der Notwendigkeit, erhitzte Zerstäubungsluft zuzuführen, was bei Zweistoffdüsen erforderlich wäre,
- Wählbare Richtcharakteristik (= Streubreite des Sprühkegels),
- Verschiedene Arten der Druckerzeugung sind möglich,
- Funktionsfähigkeit bereits bei niedrigen Drucken.

3.3.5.2. Druckerzeugung

Da der Einsatz einer zwar leistungsfähigen, aber hinsichtlich Kostenaufwand und erforderlicher Beheizbarkeit mit Problemen behafteten Kolbenpumpe nicht zweckmäßig erschien, wurde einer pneumatischen Druckerzeugung der Vorzug gegeben. Dabei stand dem Nachteil, daß nur im Chargenbetrieb gearbeitet werden konnte, der entscheidende Vorteil gegenüber, daß die bereits installierte Druckluft bis zu maximal 6 bar direkt genutzt werden konnte. Dazu war allerdings eine Vorrichtung notwendig, die es gestattete, ein Druckpolster über der Oberfläche der Schmelze zu erzeugen.

3.3.5.3. Schmelzvorrichtung

An die Schmelzvorrichtung werden je nach Sprühverfahren unterschiedliche Anforderungen gestellt. Im vorliegenden Fall sollte sie folgende Funktionen erfüllen:

- Aufbereitung der Schmelze
- Temperierung der geschmolzenen Charge bei beliebig wählbarer Temperatur
- Bauliche Vereinigung mit der Zerstäubungseinrichtung

Unter diesen Überlegungen wurde eine Apparatur angefertigt, die in Abb. 23 dargestellt ist. Sie besteht aus einem doppelwandigen Topf mit aufschraubbarem Deckel - alle Teile in VA-Stahl-Ausführung.

Die Abmessungen betragen:

Außenmaße	Durchmesser	112 mm
	Höhe	105 mm
Innenmaße	Durchmesser	60 mm
	Höhe	70 mm
Wandstärke		2 mm
Innenvolumen	200 cm ³	

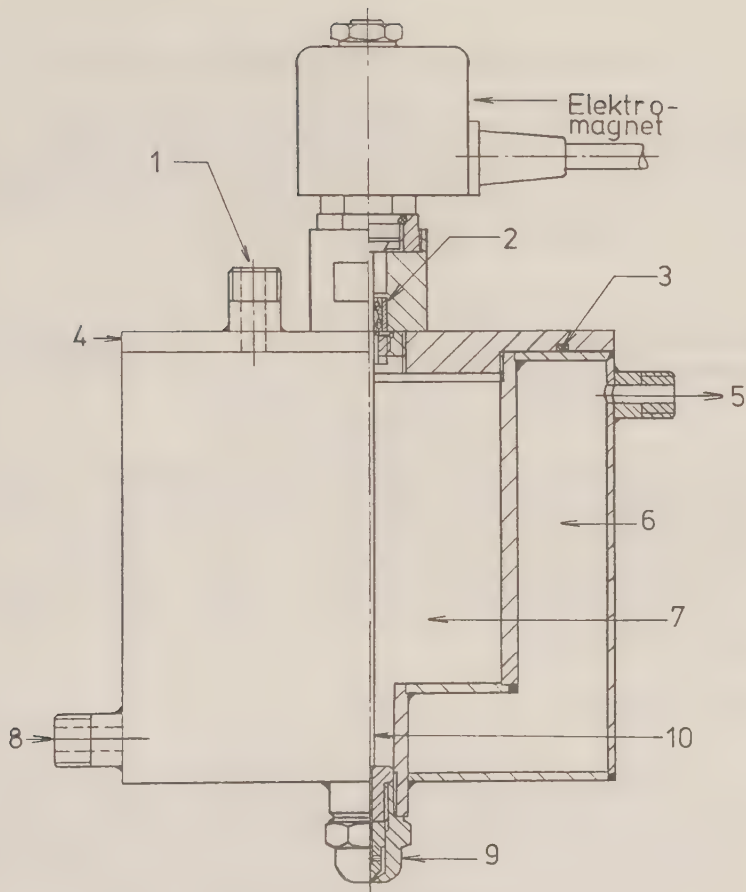


Abb. 23: Kombiniertes Schmelz-Sprühaggregat

- 1 = Anschlußstutzen für Druckluft
- 2 = Halterung und Betätigungsmechanismus für Düsenadel
- 3 = Dichtungsring aus Teflon^R
- 4 = Deckel, schraubbar, drucksicher
- 5 = Ölbad-Auslaß
- 6 = Ölmantel zur Beheizung und Temperierung
- 7 = Innenraum zur Aufnahme der Schmelze
- 8 = Ölbad-Einlaß
- 9 = Einstoff (Druck-)düse, einschraubbar
- 10 = Düsenadel, elektromagnetisch zu betätigen

Der Deckel besitzt Bohrungen für Druckluftanschluß sowie für eine elektromagnetisch zu betätigende Düsenadel. Über eine weitere Bohrung (nicht abgebildet) kann ein Thermometer in ein an der Unterseite des Deckels angebrachtes, nach unten blind verschlossenes Stahlrohr so eingebracht werden, daß eine Überwachung der Temperatur der Schmelze möglich ist.

Die drucksichere Abdichtung des Deckels gelang durch Anbringen eines Feingewindes sowie plangedrehter Stirnflächen mit dazwischenliegendem Dichtungsring aus Teflon. Das Verschließen geschieht mit Hilfe eines Stirnlochschlüssels.

Die Beheizung des Topfes erfolgt über ein thermostatisierbares Umwälzsystem (s. Anhang), mit dem erhitztes Öl durch den Hohlmantel des Schmelztopfes gepumpt wird. Die flexiblen Zu- und Abflußschläuche bestehen aus VA-Stahl. In der Mitte des Behälterbodens befindet sich eine zum Einschrauben der Druckdüse angebrachte Öffnung.

3.3.5.4. Düsen

Zur Verwendung kamen "Schlick"-Hohlkegel-Einstoffdüsen mit Dralleinsatz. ¹⁾ Erste Versuche wurden mit Düsenbohrungen von 0,15 mm gefahren. Eine Verbesserung der Sprühcharakteristik gelang durch Einsatz einer Düse mit 0,4 mm Bohrung und 30° Sprühkegelöffnung. Die Durchsatzleistung beträgt nach Herstellerangaben bei einem Differenzdruck von 6 bar etwa 90 ml H₂O/min und war dem vorgegebenen Chargenfüllvolumen von 200 ml angepaßt.

1) Modell 121, Hersteller: G. Schlick KG, D-8630 Coburg
Der Fa. Schlick danke ich für die Möglichkeit, orientierende Sprühversuche in ihrem Technikum durchzuführen; sowie H. Böhm für die fachmännische Beratung bei der Auswahl geeigneter Düsen.

3.3.5.5. Modifizierung der Schmelz-Sprüheinrichtung

Im Verlauf der experimentellen Arbeiten mit der neuen Apparatur wurde festgestellt, daß durch konstruktive Änderungen der Sprühevorrückung gemäß Abb. 24 Betriebssicherheit und Funktionsfähigkeit entscheidend verbessert werden konnten.

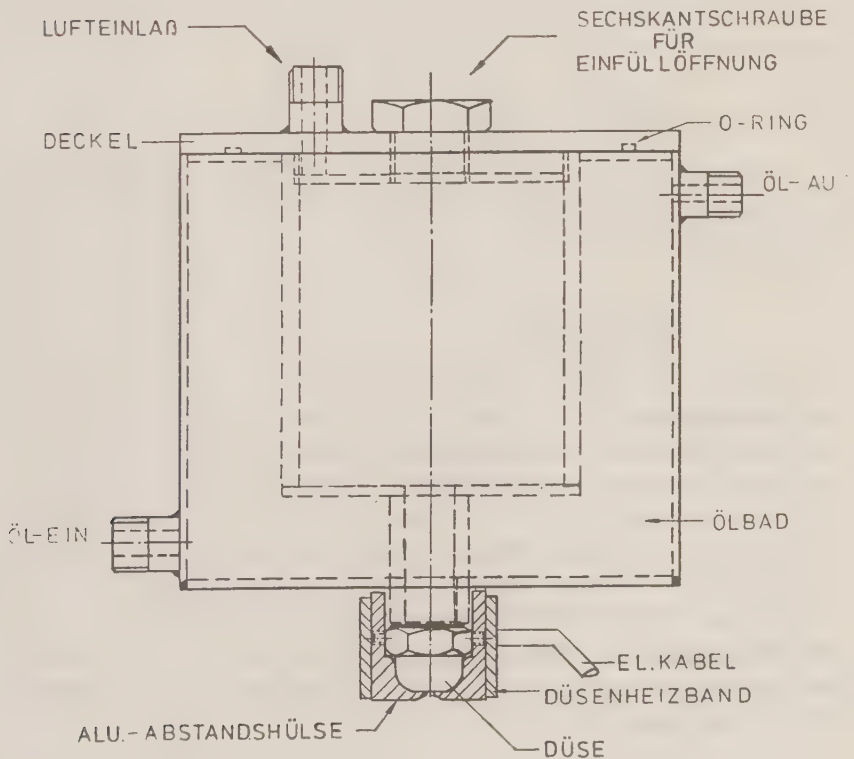


Abb. 24: Modifizierte Sprühevorrückung; Erläuterungen im Text.

3.3.5.5.1. Düsennadel

Da die eingebaute Düsennadel ihre Dichtungsfunktion nur unzureichend erfüllte und beim Reinigen leicht verbogen wurde, sollte sie einschließlich Halterung entfernt werden. Durch die so entstandene Öffnung ließ sich nun die außerhalb der Apparatur bereitete Schmelze bequem, d. h. ohne Abschrauben des Deckels, einfüllen, was den Chargenbetrieb erheblich beschleunigte. Das drucksichere Verschließen geschah mittels Sechskant-Gewindebolzen.

3.3.5.5.2. Druckluftzufuhr

Der Lufteinlaßstutzen wurde mit einem ca. 15 cm langen, flexiblen Stahlschlauch versehen, der am freien Ende eine übliche Kuppelung trug.

3.3.5.5.3. Düsenheizung

Anfängliche Sprühversuche zeigten, daß die aus dem Behälterboden herausragende Düse - bedingt durch Wärmeverluste an die Umgebung - nur unzureichend temperiert wurde, wodurch die Schmelze in der Düse erstarrte und der Prozeß unterbrochen wurde. Dieser Mangel wurde mit Hilfe eines elektrisch heizbaren Düsenheizbandes (s. Anhang) behoben. Auf diese Weise konnte der Sprühprozeß durch Ein- und Ausschalten des Düsenheizbandes nach Wunsch geregelt werden, indem sofort nach Abschalten die Schmelze in der Düse erstarrte, während bei erneutem Einschalten und ausreichendem Druck der Sprühprozeß innerhalb weniger Sekunden wieder in Gang kam.

3.3.5.6. Erstarrungsbehälter

Um eine Überdimensionierung des Erstarrungsbehälters zu vermeiden, sollte dieser in seinen Abmessungen auf die geforderte Durchsatzmenge von 200 ml Schmelze pro Charge sowie auf die nutzbare maximale Raumhöhe abgestimmt sein. Die Wahl fiel auf einen zylindrischen Kunststoffbehälter, dessen eine Stirnfläche offen war und der folgende Abmessungen besaß:

Höhe	: 800 mm
Durchmesser	: 600 mm

Auf der oberen, geschlossenen Stirnfläche befand sich im Mittelpunkt eine kreisförmige Öffnung, über die das Zerstäubungsaggregat platziert wurde. Die Isolierung gegenüber dem Kunststoffmaterial geschah mit Hilfe eines flächenmäßig dem Schmelztopf angepaßten Asbesttringes.

Die gleichmäßige, nahezu turbulenzfreie Strömung der Kühlluft wurde gewährleistet durch eine Vielzahl von Bohrungen mit 10 mm $\varnothing$, die entlang des Umfanges in regelmäßigen Abständen angebracht waren. Zur Überwachung des Sprühprozesses dienten in Höhe der Düse, sowie im Mittelteil des Zylindermantels eingelassene Schaugläser (s. Abb. 22).

3.3.5.7. Abscheidevorrichtung

Von den technisch realisierbaren Lösungen für Kühlgasabfuhr und Produktaustrag schien die Zyklonabscheidung für die vorgestellte Anlage am ehesten geeignet, da sich damit die Möglichkeit bot, Austrag und Feinkornabscheidung kombiniert zu gestalten. Außerdem konnte durch das Wirbeln der sprüherstarteten Partikeln im Zyklon eine Nachkühlung erreicht werden. Der Erstarrungsbehälter wurde dazu auf ein im Durchmesser angepaßtes Metallformstück montiert, das nach unten eine konische Verjüngung aufwies und in einem senkrecht nach unten stehenden Stutzen mündete.

Ein 90° Umlenkteil führte zum gläsernen Zyklon mit Abscheidegefäß, wie er bei Laborsprühtrocknern eingesetzt wird. Auf einen anfangs nachgeschalteten zweiten Zyklon konnte verzichtet werden, da nur minimaler Feinstanteil festzustellen war.

3.3.5.8. Kühlgasführung

Die erforderliche Kühlgasströmung erzeugte ein am Zyklon angeschlossener Industriestaubsauger, ¹⁾ dessen Saugleistung über einen Triac-Regler stufenlos variiert werden konnte. Die Kühlgasgeschwindigkeit stellt im Rechnungsansatz für die theoretisch erforderliche Anlagendimensionierung (s. Gl. 11-14) eine begrenzen-
de Größe dar.

Mit Hilfe eines Pitot-Rohres (202, 203) wurde die mittlere Kühlgasgeschwindigkeit im Erstarrungsbehälter bei maximaler Ventilatorleistung zu 4 m/s ermittelt.

3.3.5.9. Überprüfung der Anlagendimensionierung gemäß Berechnungsansatz aus 3.3.3.

Unter zu Grundelegung der im vorliegenden Fall zutreffenden Stoffparameter soll im folgenden nach Gl. 11 (3.3.3.1.) für die maximale Kühlgasgeschwindigkeit v_u die erforderliche Höhe des Erstarrungsbehälters berechnet werden.

Die Relativgeschwindigkeit der Schmelztröpfchen, die von der Druck-Düse weggeschleudert werden, kann nach (122) durch folgende Beziehung ausgedrückt werden:

1) Typ Allround NT 30, 900 W, 32 l/s Durchsatz;
Hersteller: Rowenta Werke GmbH, D-6050 Offenbach/M.

$$w_{Dü} = \sqrt{\frac{2 \cdot \Delta p}{\zeta_{Dü} \cdot \rho_{Fl}}} \quad \text{Gl. 16}$$

$w_{Dü}$ = Austrittsgeschwindigkeit des Flüssigkeitsstrahls

Δp = Differenzdruck

$\zeta_{Dü}$ = Widerstandszahl der Düse

ρ_{Fl} = Dichte der zu versprühenden Flüssigkeit

Nach Literaturangaben gilt in der Praxis für $\zeta_{Dü}$ ein Wert von

$$5 \leq \zeta_{Dü} \leq 50; \text{ weiter sei für}$$

$$\rho_{Fl} = \rho_{NAPAP} = 1293 \text{ kg/m}^3 \text{ und}$$

$$\Delta p = 3 \text{ bar} = 3 \cdot 10^5 \text{ Pa.}$$

Damit ergibt sich für $w_{Dü} = v_R$ ein Bereich von:

$3 \leq v_R \leq 9,6 \quad (\text{m/s})$
--

Die Stoffwerte und Größen im Beispiel der zu versprühenden Paracetamol-Schmelze sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Stoffwerte und Größen am Beispiel der Versprühung einer Schmelze von Paracetamol.

Temperatur der Kühlluft	$\delta_U = 293$	K (20 °C)
Sprühtemperatur der Schmelze	$\delta_a = 448$	K (175 °C)
Schmelztemperatur von NAPAP	$\delta_s = 443$	K (170 °C)
Aufheizspanne des Kühlgases	$\Delta\delta_u = 20$	K
spezifisches Gewicht von NAPAP ¹⁾	$\gamma_p = 1293$	kg/m ³
spezifische Wärme von NAPAP ²⁾	$c_p = 1,20$	kJ/(kg·K)
Schmelzwärme von NAPAP ²⁾	$r_p = 181$	kJ/kg
kinematische Viskosität der Kühlluft	$\nu_u = 15,4 \cdot 10^{-6}$	m ² /s
spezifisches Gewicht der Kühlluft	$\gamma_u = 1,16$	kg/m ³
spezifische Wärme der Kühlluft ³⁾	$c_u = 1,00$	kJ/(kg·K)
Wärmeleitfähigkeit der Kühlluft	$\lambda_u = 0,0257$	W/(m·K)

1) Lit. (75)

2) mittels DTA bestimmt

3) Lit. (141)

Die Ergebnisse der Berechnungen sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Als Granulatdurchmesser wurde vereinfachend der Wert für die Düsenbohrung von 0,4 mm eingesetzt, so daß die Berechnungen den ungünstigen Fall eines großen Korndurchmessers berücksichtigen. Als Relativgeschwindigkeit v_R der Teilchen wurde dagegen der kleinere Wert von 3 m/s angenommen, da bereits kurze Zeit nach Verlassen der Düse unter dem bremsenden Einfluß der Luft die Partikel eine Fallgeschwindigkeit annehmen, die unterhalb des Wertes der Austrittsgeschwindigkeit liegt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Berechnungen

Teilchendurchmesser d (mm)		0,4
$c_w \cdot Re^2$	(Gl. 10)	4007
c_w	(Lit. 142)	1,5
Re		51
v_R	(m/s) (Lit. 122)	3
v_U	(m/s) (3.3.5.8.)	4
v_A	(m/s) (Gl. 12)	1
α	(W/m ² ·K) (Gl. 9)	224.4
$\bar{\delta}_U$	(K) (Gl. 7)	0,016
t_1	(s) (Gl. 7)	0,016
t_2	(s) (Gl. 8)	0,49
t_E	(s) (Gl. 6)	0,51
H	(m) (Gl. 11)	0,51
Q	(kJ/Ansatz) (Gl. 3)	37,4

Der errechnete Wert von 0,51 m für die Höhe des Erstarrungsturmes läßt damit noch genügend Spielraum bezüglich Variation von Korndurchmesser (Düsenbohrung) und Strömungsgeschwindigkeit bei der gewählten Dimension des Erstarrungsbehälters mit einer Höhe von 80 cm (ohne das konisch verjüngte Unterteil!).

Die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens wird aus der für einen Ansatz von 0,2 kg Substanz erforderlichen Wärmemenge Q in Höhe von 37,4 kJ ersichtlich, da zur Verdampfung einer äquivalenten Menge (0,2 kg) Wassers bei 373 K - wie z. B. bei der Zerstäubungstrocknung - das 12-fache dieser Wärmemenge, nämlich 451 kJ aufgewendet werden müßte.

Da die Schmelz- bzw. Verdampfungswärme den weitaus größten

Anteil an der Energiebilanz des jeweiligen Verfahrens besitzt, sind bei diesem Vergleich die zum Betrieb der Ventilatoren bzw. zur Druckerzeugung erforderlichen Energiebeträge nicht berücksichtigt.

3.3.5.10. Sprühbedingungen

Die Bestimmung eines für Einstoff-Düsen kritischen minimalen Betriebsdruckes ist nach EUTENEUER (148) rechnerisch zugänglich. In Abhängigkeit von der Oberflächenspannung der zu versprühenden Flüssigkeit und den Düsenabmessungen existiert danach bei Senken des Zerstäubungsdruckes ein kritischer Grenzdruck, unterhalb dessen der Hohlstrahl in einigem Abstand von der Düsenmündung kollabiert und die Zerstäubung aufhört.

Im vorliegenden Fall war es einfacher, bei konstantem Düsendurchmesser experimentell durch stufenweises Hochregeln des Druckluftventils den kritischen Wert zu ermitteln, bei dem eine einwandfreie Sprühcharakteristik der Düse zu beobachten war. Dieser Wert, der bei 4 bar (3 bar Überdruck) lag, wurde in allen Sprühversuchen als Betriebsdruck gewählt.

Eine Übersicht der Sprühparameter zeigt Tabelle 6:

Tabelle 6: Sprühparameter für die Sprüherstarrungsversuche

Sprühdruck	4 bar	
Sprühtemperatur (Schmelze)	448 K	(175 °C)
Kühlgastemperatur	293 K	(20 °C)
Kühlgasgeschwindigkeit	2-3 m/s	

Obwohl für alle Versuche auf dieser Anlage die erwähnte Düse mit geringstem Sprühkegel von 30 ° eingesetzt wurde, ließ sich ein gewisser Wandbelag im Erstarrungsbehälter nicht vermeiden, so daß die erzielten Ausbeuten bei maximal 25 % lagen.

4. Untersuchung der Sprüherstarrungsprodukte

4.1. Sprüherstarrte Paracetamol-Reinsubstanz

Das aus der Schmelze der reinen Ausgangssubstanz (Handelsware Merck) gewonnene sprüherstarrte Produkt ist durch folgende Eigenschaften charakterisiert:

4.1.1. Aussehen

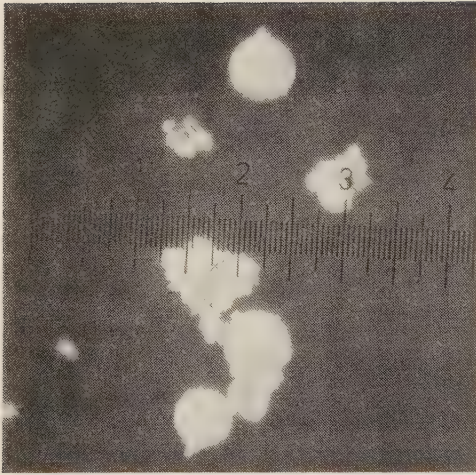
Die bereits erwähnte Tendenz von NAPAP-Schmelzen, sich unter Luftzutritt zu verfärben, führte anfangs zu einem rötlich-braunen Produkt. Später durchgeführte Sprühversuche, bei denen die Substanz im Stickstoffstrom geschmolzen worden war, ergaben ein weißes Pulver. Beide Produkte zeichneten sich durch gute Fließeigenschaften aus und ließen bereits makroskopisch eine Kugelform der Einzelteilchen erkennen.

4.1.2. Polarisationsmikroskop

Im polarisierten Licht (Abb. 25) erscheinen die Partikeln als regelmäßig geformte Kugeln, die jedoch weder die für isotrope Substanzen typische Rotfärbung (mit Rot I) noch die für anisotrope Produkte charakteristischen blau-gelben Polarisationsfarben aufweisen. Sie erscheinen vielmehr gelb auf rotem (-Rot I) Grund.

4.1.3. REM

Abb. 26 zeigt REM-Aufnahmen der erhaltenen Sprüherstarrungsprodukte bei unterschiedlichen Vergrößerungen (150- und 350-fach). Neben Kugeln der Größenordnung von 100 μm und darüber fallen kleinere sphärische Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von etwa 5 μm auf. Interessant ist ferner die Tatsache, daß keine völlig glatte Oberfläche vorliegt, wie es bei isotropen Sprühtrocknungsprodukten beobachtet werden kann.



44 μ m

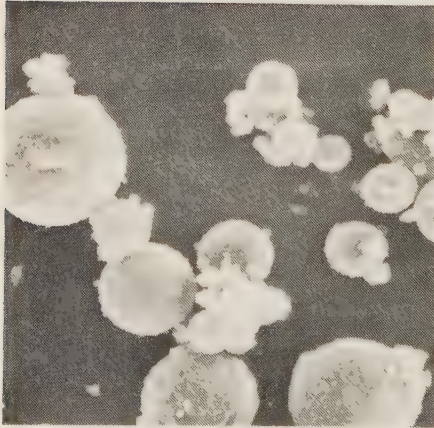
Abb. 25

Legendes zu Abb. 25 und 26:

Abb. 25: Polaris. mikroskop.
Aufnahme von NAPAP,
sprüherstarrt.
Vergrößerung: 10 x 15
10 Teilstriche = 44 μ m

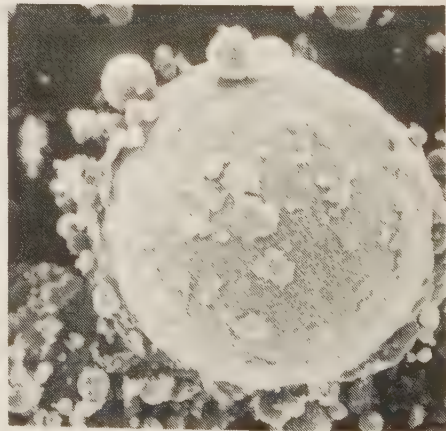
Abb. 26a: REM-Aufnahme von NAPAP,
sprüherstarrt,
Vergrößerung: 150-fach

Abb. 26b: REM-Aufnahme von NAPAP,
sprüherstarrt,
Vergrößerung: 350-fach



66 μ m

Abb. 26a



28 μ m

Abb. 26b

Auffällig ist ebenso, daß bei genauer Betrachtung der Partikeln keine präparationsbedingten diskusförmigen Gebilde sichtbar waren, wie sie beim Anlegen von Vakuum in der Sputteranlage des REM aus Hohlkugeln entstehen können. Wie später bei NAPAP/Mannit-Sprüh-erstarrungsprodukten nachgewiesen werden konnte, treten bei diesem Sprühverfahren Massivkugeln auf.

4.1.4. DTA

In hohem Maße war es von Bedeutung zu wissen, ob durch das Verfahren der Sprüherstarrung unter den gewählten Bedingungen teilkristalline Produkte entstanden waren, was zumindest polarisationsmikroskopisch nicht auszuschließen war.

Die DTA-Kurve des frisch hergestellten Produktes (Abb. 27) läßt zur Überraschung selbst bei unterschiedlichen Heizraten von 2 bzw. 10 K/min kein exothermes Signal als Zeichen eines Überganges vom amorphen oder teilkristallinen in den stabilen Zustand erkennen.

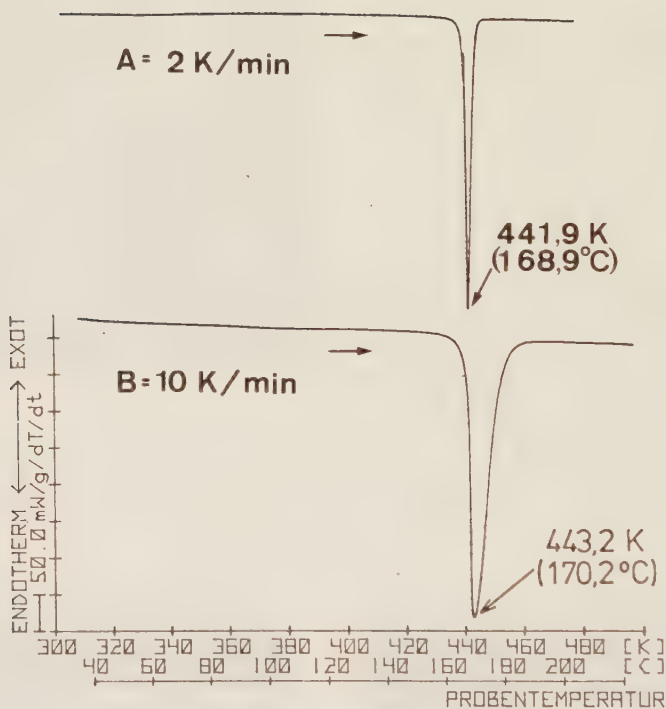


Abb. 27: DTA-Kurven von Sprüherstartem NAPAP, aufgenommen bei unterschiedlichen Heizraten.
Einwaagen: 6,75 mg bzw. 2,94 mg; N_2 -Atmosph., 25 ml/min.

Die Auswertung führte zu folgenden Werten:

Heizrate		Schmelzpunkt	Schmelzwärme
A	2 K/min.	441,9 K (168,9 °C)	177,4 J/g
B	10 K/min.	443,2 K (170,2 °C)	160,7 J/g

Die ermittelten Schmelzpunkte liegen damit exakt innerhalb des von der Pharmakopöen angegebenen Schmelzintervalls der reinen Ausgangssubstanz.

4.1.5. RD

Die thermoanalytisch gewonnenen Ergebnisse lassen auf ein rein kristallines Produkt schließen, das sich im Diffraktogramm durch eine weitgehende Übereinstimmung mit dem aus Abb. 7b bekannten Beugungsmuster ausdrücken müßte. Diese Vermutung bestätigt sich, wie aus Abb. 28 hervorgeht, die ein identisches Finger-print-Muster im Vergleich zur kristallinen Handelsware aufweist.

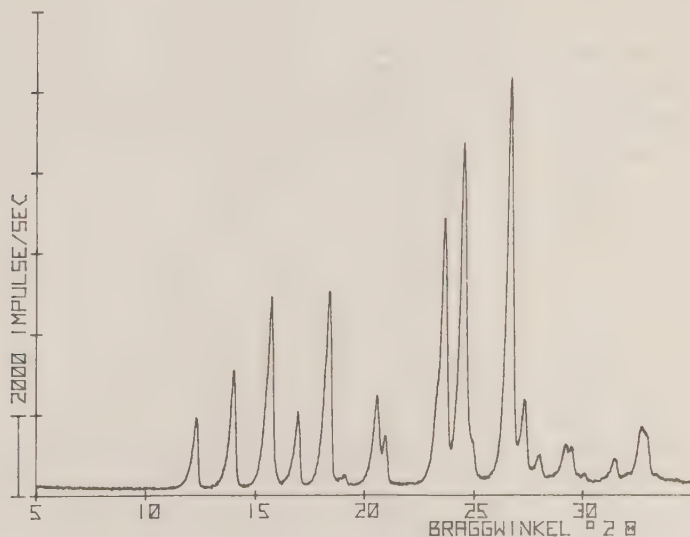


Abb. 28: Diffraktogramm von sprüherstarrem NAPAP.

4.1.6. IR-Spektren

Auch der Vergleich der IR-Spektren zeigt eine völlige Übereinstimmung mit den durch DTA und RD gewonnenen Aussagen (Abb. 29).

Zusammenfassung

Die durch Sprüherstarrung gewonnenen Paracetamol-Produkte erwiesen sich, gestützt auf mehrere Nachweismethoden, entgegen den Erwartungen als rein kristallin. Dies überraschte umsomehr, als ein offensichtlich im größeren Maßstab durchgeführter Versuch unter anderen Sprühbedingungen (149) stets zu teilkristallinen Produkten geführt hatte, was durchaus im Einklang mit den eingangs beschriebenen Vorversuchen (s. 2.4.2.) zu bringen wäre. Angesichts der stark vergrößerten Oberfläche zusammen mit dem geringen Durchmesser der Kügelchen wäre nach den Berechnungen die Schmelzwärme so schnell abgeführt, daß die Tröpfchen im amorphen oder teilkristallinen Zustand hätten erstarren können.

Offenbar ist die in kürzester Zeit vollzogene Kristallisation auf die Anwesenheit latent vorhandener Kristallkeime zurückzuführen. Es mußte daher im weiteren geprüft werden, ob durch Zusatz geeigneter Hilfsstoffe die Spontankristallisation verhindert oder über einen längeren Zeitraum verzögert werden kann.

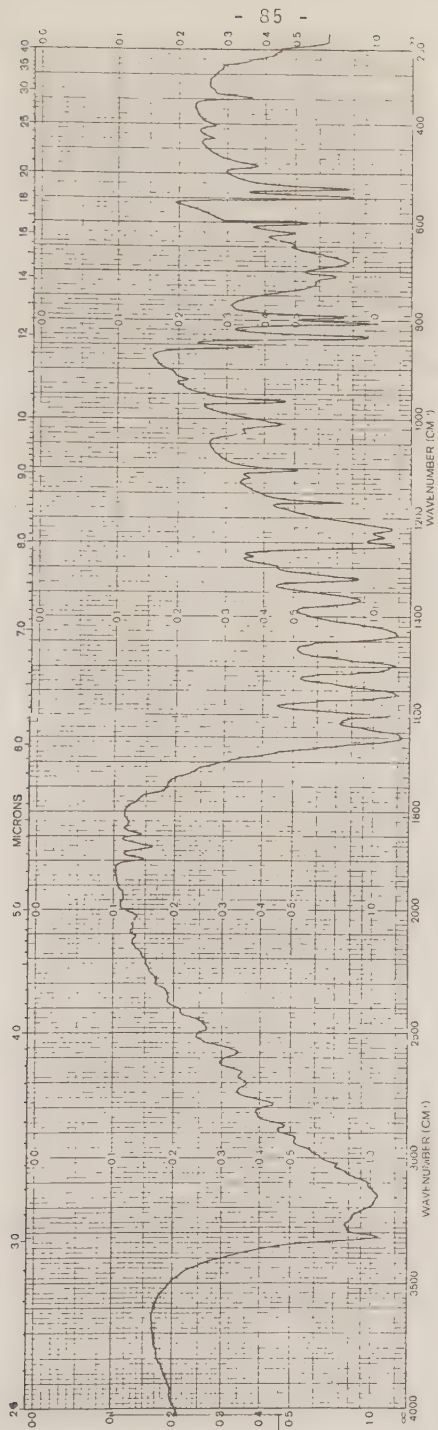


Abb. 29: IR-Spektrum von sprüherstartem Paracetamol.

4.2. Sprüherstarrung von Paracetamol mit Hilfsstoffen

Um den Aspekt der späteren Tablettierung genügend zu berücksichtigen, wurde die Auswahl der Hilfsstoffe bewußt eng gehalten. Es sollte vor allem darauf geachtet werden, daß sich der Zusatz in einem Gewichtsverhältnis von maximal 80 % Wirkstoff: 20 % Hilfsstoff bewegte, um bei einer üblichen therapeutischen Einzeldosis von 500 mg NAPAP ein Tablettengewicht von insgesamt etwa 650 mg nicht zu überschreiten. Weitere Anforderungen an die eingesetzten Hilfsstoffe waren:

- Physiologische und chemische Indifferenz
- Klare Mischbarkeit der Schmelzen beider Komponenten
- Thermostabilität im Bereich bis zu 473 K (200 °C)
- Keine Behinderung der Wirkstoff-Freisetzung aus der entstandenen "Festen Dispersion"
- Eignung als Tablettierhilfsstoffe

Unter diesen Kriterien fiel die Wahl auf folgende Substanzen:

Mannit
PÄG 6000
Sorbit

4.2.1. NAPAP + Mannit

Mannit zeigt eine Reihe von günstigen Eigenschaften, die es für den Einsatz in diesem Zusammenhang als geeignet erscheinen ließen:

- Schmelzen von NAPAP + Mannit lassen sich klar mischen (150
- Thermostabilität (annähernd gleicher Schmelzpunkt wie NAPAP)
- Gute Löslichkeit in Wasser (1 T. in 5, 5 T.!) begünstigt die Wirkstoff-Freisetzung

- Angenehmer Geschmack kaschiert den bitteren von NAPAP
- Bewährtes Füll- und Bindemittel für Komprimat (151)
- Indifferenz gegenüber Luftfeuchtigkeit

Zunächst war jedoch die Frage zu prüfen, ob die Schmelze von reinem Mannit beim Abkühlen kristallisiert oder in Form einer unterkühlten Schmelze in den Glaszustand übergeht. Abb. 30 zeigt die DTA-Kurven von Mannit beim 1. und 2. Aufheizen, jeweils gefolgt von der Abkühlkurve bei unterschiedlichen Abkühlraten.

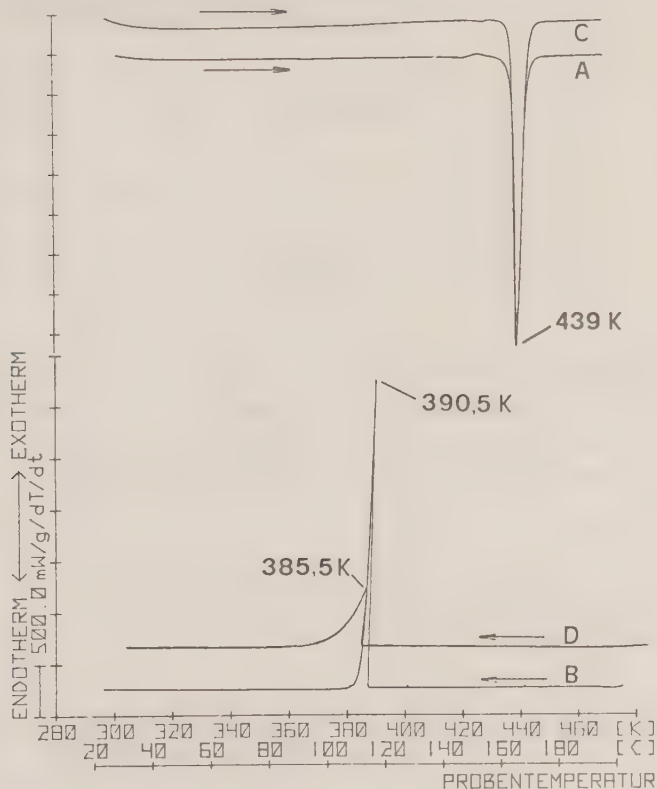


Abb. 30: DTA-Kurven von Mannit. A = 5 K/min; B = -5 K/min; C = 5 K/min; D = -25 K/min; Einwaage: 1,742 mg; Atmosph.; N₂, 25 ml/min.

Danach tritt unabhängig von der gewählten Abkühlrate stets die Kristallisation spontan ein. Die Tatsache, daß NAPAP und Mannit im Schmelzintervall nahezu übereinstimmen, könnte durch gegenseitige Behinderung der Kristallisation im Idealfall zur molekulardispersen Verteilung der Komponenten führen - erkennbar am röntgenamorphen Verhalten.

Die Sprüherstarrung der Misch-Schmelze von NAPAP/Mannit im Gew.-Verh. von 80:20 ergab folgende Ergebnisse:

- Geometrisch exakte Kugelform der anfallenden Teilchen (s. REM-Aufnahme in Abb. 31)
- Die Partikeln bestehen aus massiver Substanz, wie eine in Abb. 31 gezeigte beschädigte Kugel beweist
- In der DTA Kurve läßt sich kein Hinweis auf einen exothermen Vorgang finden. Das Produkt weist einen scharfen Schmelzpeak bei 440,1 K (167,1 °C) auf (Abb. 32)
- Diffraktometrisch ergibt sich ein mit der kristallinen Ausgangssubstanz übereinstimmendes Beugungsmuster (Abb. 33)
- Ein Vergleich der IR-Spektren erhärtet die durch RD gemachte Aussage (Abb. 34).

Zur Untersuchung gelangten jeweils aus verschiedenen Bereichen der Sprüherstarrungsapparatur entnommene Proben, so daß gesagt werden kann, daß Mannit im hier vorliegenden Mischungsverhältnis nicht in der Lage ist, die Kristallisation von NAPAP zu beeinflussen.

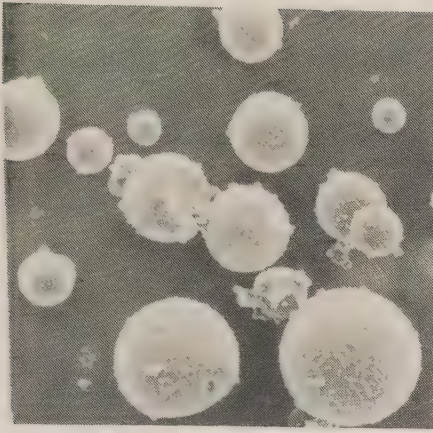


Abb. 31:

REM-Aufnahme von sprüherstarrem NAPAP + Mannit (80 + 20 %),
Vergrößerung: 50-fach

200 µm

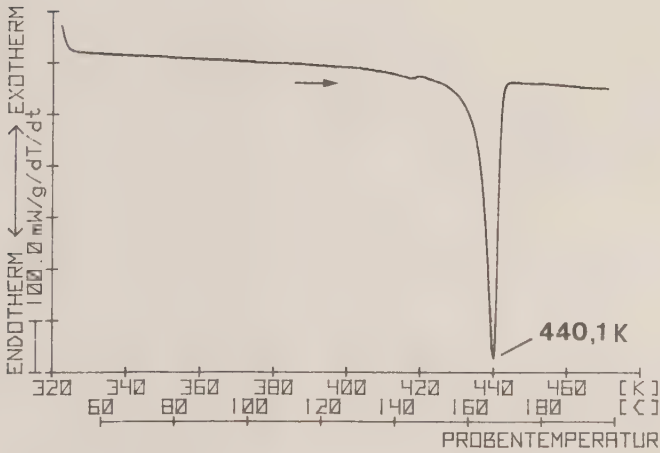


Abb. 32: DTA-Kurve von sprüherstarrem NAPAP / Mannit (80+20%),
Einwaage: 3,708 mg; N₂-Atmosph., 25 ml/min; Heizrate:
2 K/min.

Abb. 33: Diffraktogramm von
sprüherstarttem
NAPAP + Mannit

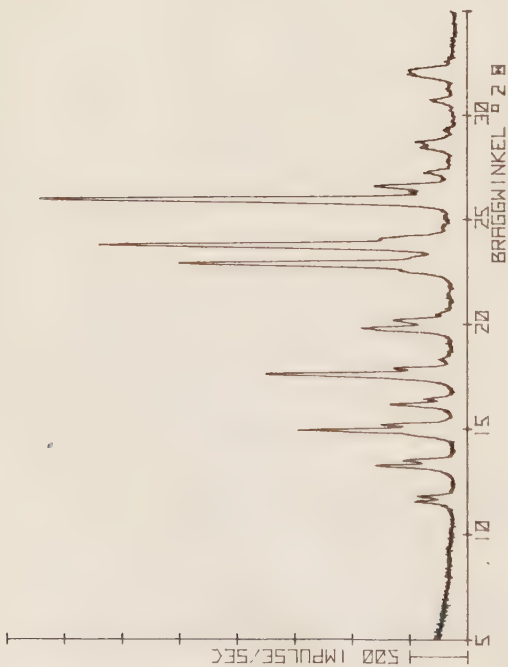
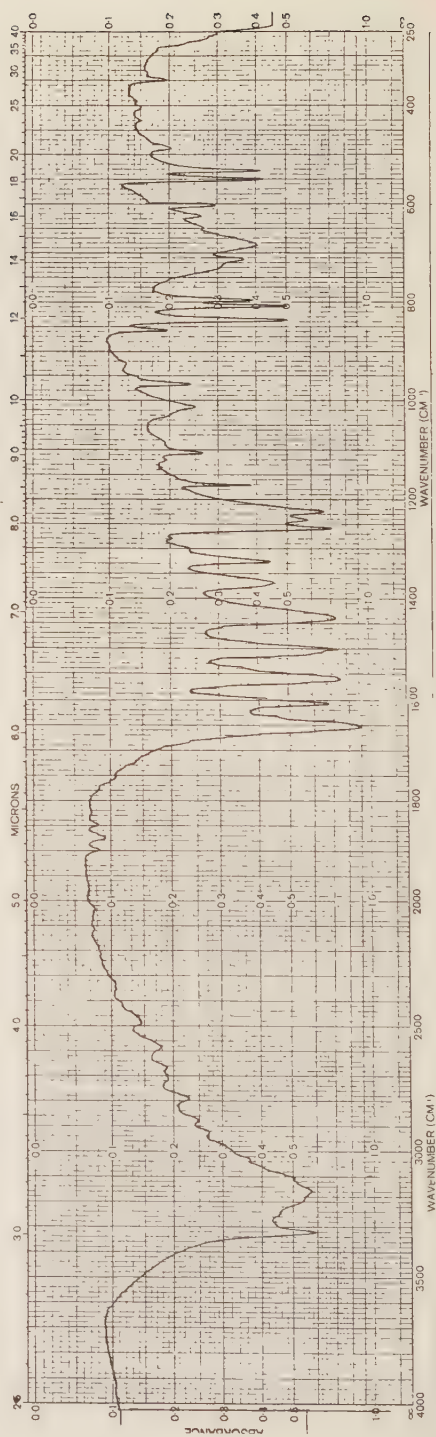


Abb. 34: IR-Spektrum von
sprüherstarttem
NAPAP + Mannit



4.2.2. NAPAP + PÄG 6000

PÄG dient im Bereich der festen Arzneizubereitungen bekanntlich als vielseitiger Hilfsstoff, so daß die Aufzählung aller technologisch bedeutsamen Eigenschaften den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Folgende Eigenschaften ließen seine Verwendung bei diesem Verfahren angezeigt erscheinen:

- In Vorversuchen ermittelte klare Mischbarkeit der Schmelzen von PÄG und NAPAP
- Binäre Mischungen von PÄG 6000 mit anderen Arzneistoffen zeigten günstiges Freisetzungsverhalten (152-161)
- PÄG 6000 kann Gleit- und Schmiermittelfunktionen bei der Tablettierung erfüllen (151, 162).

Neben diesen Vorteilen muß auch die aus der Literatur bekannte Inkompatibilität, insbesondere mit einer Reihe funktioneller Gruppen wie z. B. die bei NAPAP vorliegende phenolische Hydroxylgruppe, erwähnt werden. Der Grund für die Unverträglichkeit wird von einigen Autoren auf Verunreinigungen des PÄG's (162) und von anderen auf sich bildende lösliche Komplexe zurückgeführt (154).

Im Falle der von SIMONS (154) nachgewiesenen Komplexbildung wäre demnach sogar mit einer Beschleunigung der Wirkstoff-Freigabe zu rechnen.

Die im Rahmen der Sprüherstarrung eingesetzte Mischung beider Komponenten enthielt 95 % NAPAP und 5 % PÄG 6000, um eine für PÄG realistische Konzentration in Tablettenzubereitungen vorzugeben.

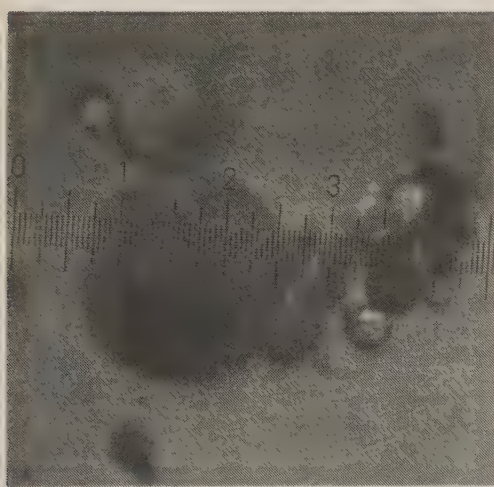
Die Sprüherstarrung führte zu folgenden Ergebnissen:

- Bei der vorliegenden Konzentration von PÄG läßt sich die unter Luftzutritt zu beobachtende Verfärbung bereits wirksam verzögern.

Der Grund dafür könnte in der Bildung von Sekundärprodukten der Autoxidation des PÄG wie z. B. Glycolaldehyd liegen (163). Unter dem Einfluß solcher Reduktionsmittel könnte die Oxidation des in der Schmelze gebildeten 4-Aminophenols zu den erwähnten farbigen Verbindungen (s. 2.3.) verhindert werden.

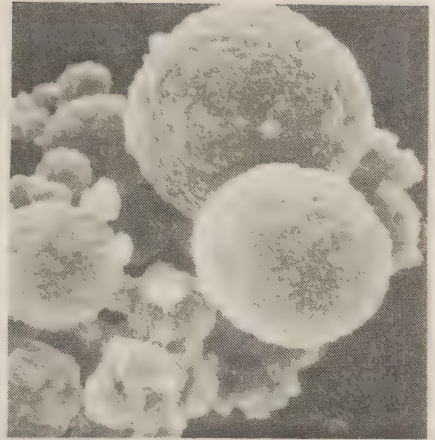
- Im Polarisationsmikroskop sind Kugeln sichtbar (Abb. 35), die auch bei Fokussierung kein eindeutiges Urteil zulassen, ob es sich um ein isotropes oder anisotropes Produkt handelt.
- Die REM-Aufnahme läßt erkennen, daß die Oberfläche der entstandenen Kugeln keine völlig glatte Struktur aufweist (Abb. 36).
- Die DTA-Kurve des sprüherstarteten Produktes (Abb. 37) weist bei völligem Ausbleiben eines exothermen Signales lediglich eine dem PÄG zugehörige schwache endotherme Auslenkung bei 328,8 K (55,8 °C) - wie eine vergleichsweise aufgenommene DTA-Kurve von reinem PÄG zeigte -, sowie einen markanten - NAPAP zuzuschreibenden - Schmelzpeak bei 441,9 K (168,9 °C) auf.
- Das Diffraktogramm (Abb. 38) läßt bis auf geringe Intensitätsdifferenzen eine fast identische Übereinstimmung mit dem Beugungsmuster der kristallinen NAPAP-Ausgangssubstanz erkennen. Dagegen sind für PÄG typische Reflexe im beobachteten Winkelbereich nicht nachzuweisen.
- Ein Vergleich der IR-Spektren ergibt keinerlei Hinweise auf eine evtl. stattgefundene Teilamorphisierung (Abb. 39).

Somit konnte auch im Falle der Verwendung von PÄG kein die Kristallisation von NAPAP verzögernder oder inhibierender Einfluß festgestellt werden.



44 µm

Abb. 35: Polaris. mikroskop.
Aufnahme von sprüherstarrtem
NAPAP + PÄG 6000.
Vergrößerung: 10 x 15 fach,
20 Teilstriche = 88 µm



20 µm

Abb. 36: REM-Aufnahme von
sprüherstarrtem NAPAP + PÄG 6000,
Vergrößerung: 500 fach

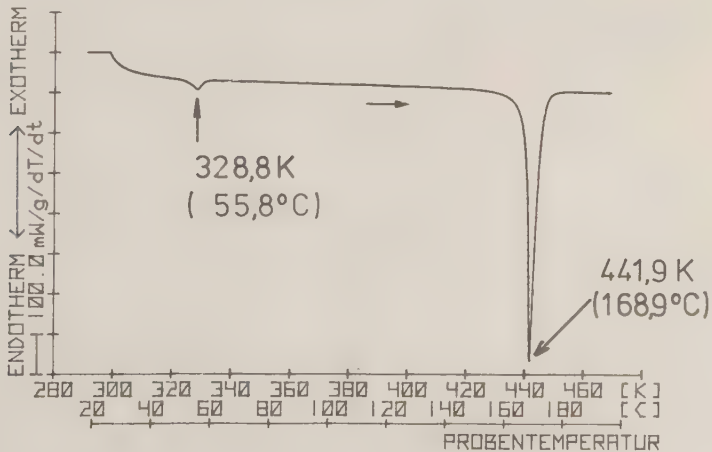


Abb. 37: DTA-Kurve von sprüherstarrtem NAPAP + PÄG 6000;
Einwaage: 4,488 mg; N₂-Atmosph., 25 ml/min;
Heizrate: 5 K/min.

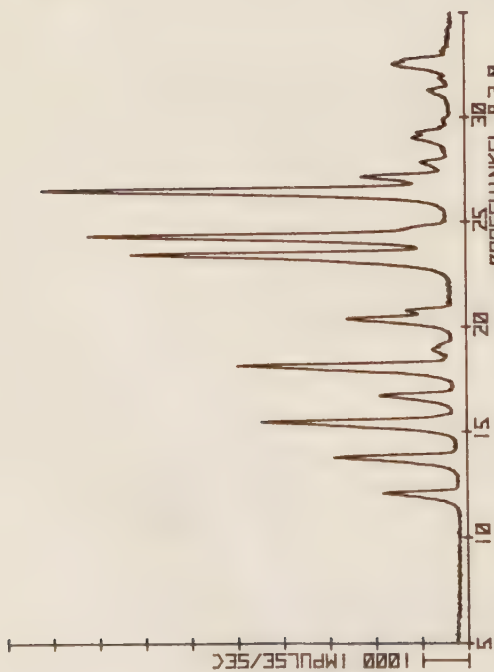
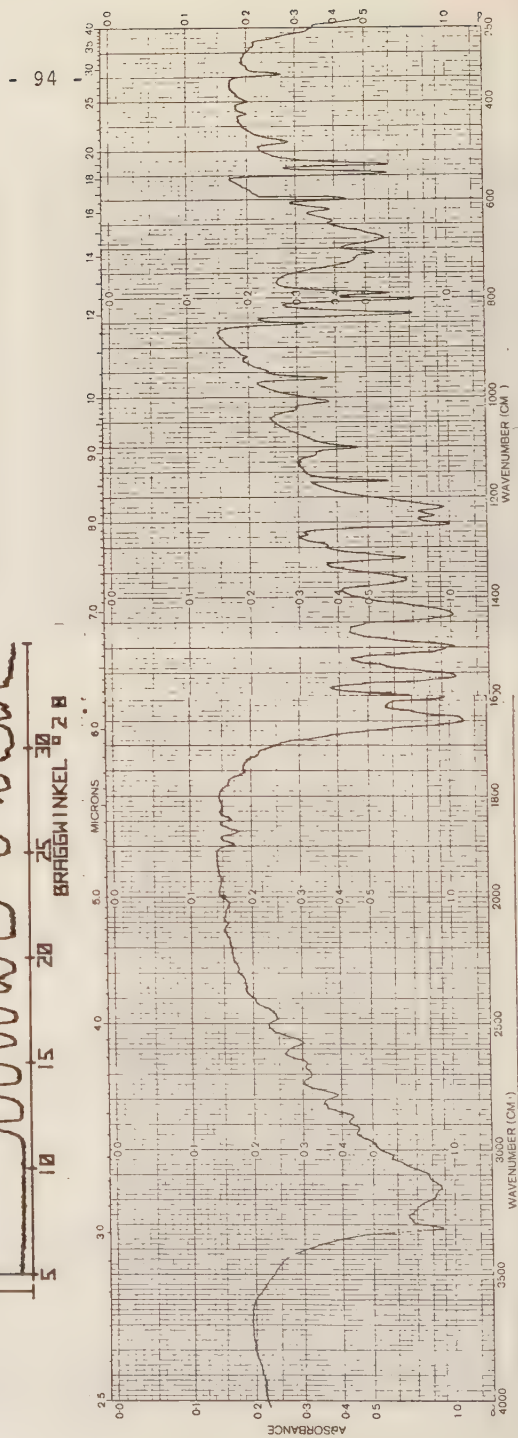


Abb. 38: Diffraktogramm von
sprüherstarttem
NAPAP + PÄG 6000
(95 + 5%).

Abb. 39: IR-Spektrum von
sprüherstarttem
NAPAP + PÄG 6000
(95 + 5%).



4.2.3. NAPAP + Sorbit

In der Galenik dient Sorbit auf verschiedensten Gebieten als verbreiteter Hilfsstoff. Es dient vor allem bei der Herstellung von Kautabletten als Füll- und Bindemittel (151).

SCHRAMM (164) berichtet vom Einfluß des Sorbit auf die Resorption von Vitaminen und Spurenelementen.

Obwohl die ausgeprägte Hygroskopizität dieser Substanz gerade im Hinblick auf mögliche Zersetzungsreaktionen in der Kombination mit Wirkstoffen wie NAPAP als Nachteil nicht verkannt wird, schien es dennoch sinnvoll, analog zu Mannit einige Sprühversuche durchzuführen. Der angenehm süße Geschmack ließ ihn zusätzlich als potentiellen Hilfsstoff für Sprüherstarungsprodukte geeignet erscheinen.

Ebenso wie bei Mannit enthielt die Schmelze 80 Teile NAPAP und 20 Teile Sorbit.

Die Sprüherstarrung lieferte folgende Ergebnisse:

- Durch Sorbit kann kein Einfluß auf die Verfärbung der Schmelze (unter Luftzutritt) erzielt werden
- Im polarisierten Licht sind massive Kugeln erkennbar, die in diesem Fall deutlich anisotrop erscheinen.
- Die DTA-Kurve (Abb.40 a) des frisch hergestellten sprüherstarrten Produktes weist beim Aufheizen ein von etwa 303 K bis 373 K reichendes endothermes Signal auf. Die Vermutung, es könnte sich dabei um sorptiv gebundenes Wasser handeln, bestätigte sich in einer weiteren DTA-Untersuchung, bei der die Probe kurzfristig bei 373 K (100 °C) getempert, unter N₂ auf Raumtemperatur abgekühlt, und erneut mit 5 K/min. aufgeheizt wurde. Diese DTA-Kurve (Abb.40 b) zeigt innerhalb des erwähnten Temperaturbereiches keine endotherme Auslenkung mehr. Eine zusätzlich aufgenommene TG-Kurve weist übereinstimmend einen Gewichtsverlust auf, der einem Feuchtigkeitsgehalt von rund 3 % (bezogen auf den Sorbit-Anteil) entspricht.

Das sich anschließende endotherme Hauptsignal von NAPAP erfährt eine durch die "Verunreinigung" mit Sorbit verursachte Depression des Maximums um ca. 8 K, wie sie auch im Falle von Mannit zu beobachten war.

- Das Diffraktogramm (Abb. 40c) ergibt wie in den vorangegangenen Beispielen eine nahezu vollständige Übereinstimmung mit dem Beugungsmuster von kristallinem NAPAP, ohne daß die für Sorbit charakteristischen Reflexe erkennbar sind.
- Der hygroskopische Charakter des Hilfsstoffes bewirkt selbst bei einem Anteil von nur 20 % im Sprühprodukt ein starkes Verklumpen, so daß von einer praktischen Verwendung für die Tablettierung im Rahmen dieser Versuche Abstand genommen wird.

Auch durch Sorbit wird die rasche und vollständige Kristallisation von NAPAP unter den angegebenen Bedingungen nicht beeinflusst.

4.2.4. Zusammenfassung der unter 4.2. erhaltenen Ergebnisse

Binäre Schmelzgemische von NAPAP mit Mannit, PÄG 6000 und Sorbit führten bei allen versprühten Chargen zur Ausbildung gut fließfähiger, sphärisch geformter Partikeln. Mittels DTA und RD, sowie in Ergänzung durch IR-Spektren konnte in keinem Fall das Auftreten von im Zuge der Sprüherstarrung gebildeten teilamorphen Formen nachgewiesen werden.

Im polarisierten Licht kam der eindeutig anisotrope Charakter der entstandenen Teilchen nur im Falle der Mischung mit Sorbit zum Ausdruck.

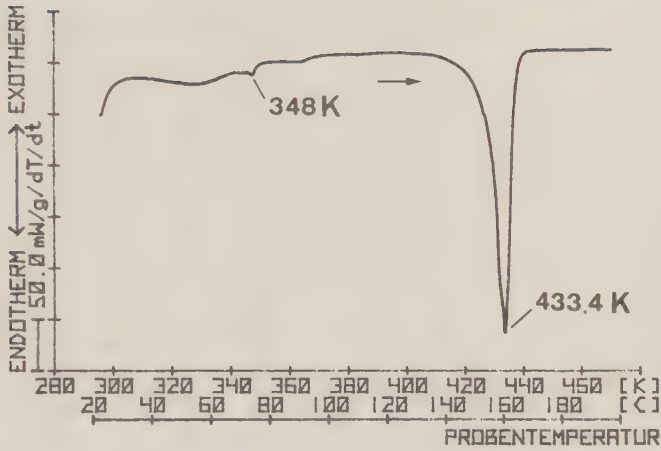


Abb. 40 a: DTA-Kurve von sprüherstarrtem NAPAP/Sorbit 80+20%;
Einwaage: 3,763 mg; N_2 -Atmosph.; Heizrate: 5 K/min.

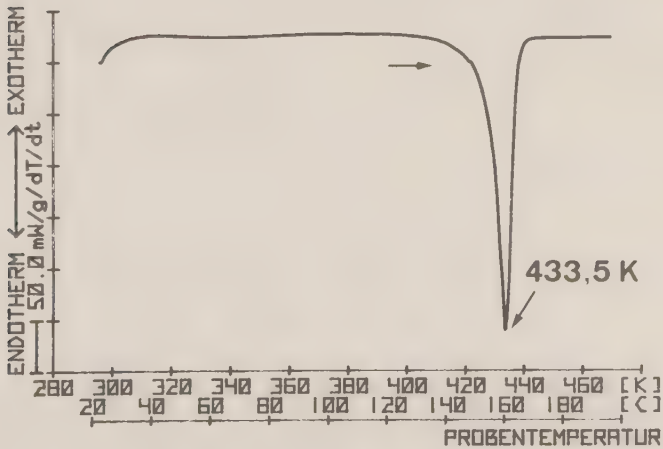


Abb. 40 b: DTA-Kurve desselben Produktes, jedoch ca. 5 min.
bei 373 K getempert, auf Raumtemp. abgekühlt und
erneut aufgeheizt.
Einwaage: 5,898 mg; N_2 -Atmosph.; Heizrate: 5 K/min.

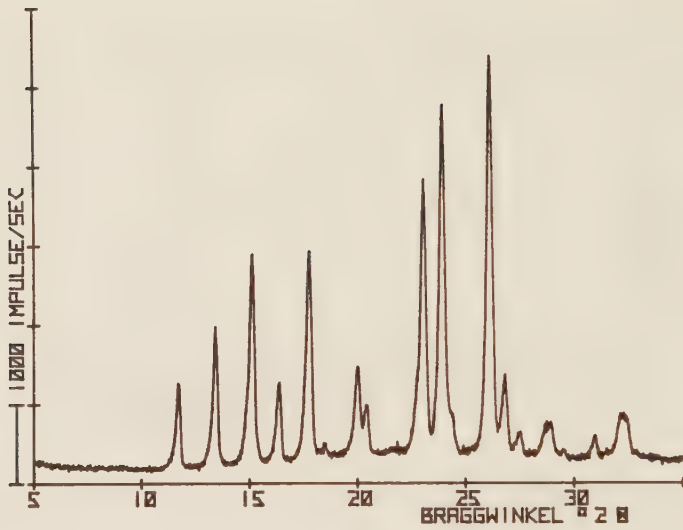


Abb. 40c: Diffraktogramm des frisch hergestellten
Sprüherstarrungsproduktes NAPAP/Sorbit
80+20 %.

4.3. Sprüherstarrung im Technikumsmaßstab

Bei den bisher durchgeführten Sprühversuchen war stets ein gewisser Wandbelag aufgetreten, der die Ausbeuten reduzierte.

Da eine bis ins Detail führende Prozeßoptimierung hinsichtlich Kosten- und Zeitaufwand nicht sinnvoll erschien, sollte stattdessen die Möglichkeit des "Scaling-Up" im Technikumsmaßstab untersucht werden. Daraus könnten sich Rückschlüsse ergeben, die für eine evtl. später durchzuführende konstruktive Änderung (Vergrößerung der Anlage) von Bedeutung wären. Darüberhinaus würde die Frage zu beantworten sein, ob die Eigenschaften der Produkte, die auf der eigenen "Labor-Sprüherstarrungsapparatur" gewonnen wurden, mit der Dimensionierung der Anlage in Zusammenhang stehen.

Die Sprüherstarrungsversuche ¹⁾ wurden auf einem speziell zu diesem Zweck umgerüsteten IWK-Gleichstrom-Zerstäubungstrockner ²⁾ durchgeführt.

Zu diesem Zweck mußte die im Mittelpunkt der Turmoberseite installierte pneumatische Düse entfernt und durch das eigene Schmelz-Sprühaggregat ersetzt werden.

Auf Grund der Tatsache, daß die Anlage nur zeitlich begrenzt zur Verfügung stand, konnten lediglich zwei unterschiedliche Schmelzgemische verarbeitet werden:

- | | |
|----------|----------------------|
| 1. NAPAP | ohne weitere Zusätze |
| 2. NAPAP | + Mannit (90 + 10 %) |

1) Herrn Dr. F. Loebich, Fa. E. Merck, Darmstadt, danke ich für die Möglichkeit der Durchführung von Versuchen im Technikum der Entwicklungsabteilung, sowie Herrn Liebmann für technische Unterstützung.

2) Typ LZT 2/10; Hersteller: Industrie-Werke Karlsruhe AG

Die in jedem Sprühversuch auf der IWK-Anlage eingehaltenen Prozeßparameter sind in Tabelle 7 zusammengefaßt:

Tabelle 7:

Anlagendimensionen	
Gesamthöhe	2700 mm
Durchmesser	950 mm
Kühlluftdurchsatz	ca. 6 m ³ /min., bei halbgeöffneter Abluftklappe zwischen Zyklon und Ventilator
Sprühaggregat	
Sprühtemperatur der Schmelze	448 K (175 °C)
Düse	Einstoff-Drall-Düse, Schlick; 0,4 mm Ø, 30 ° Sprühkegel
Sprühdruck	4 bar
Kühllufttemperatur	295 K (22 °C)

Das vorgegebene Chargenvolumen von 200 ml Schmelze machte mehrere Ansätze erforderlich, um zu einer Gesamtausbeute von etwa 250 g pro Mischung zu gelangen.

Dieses fraktionierte Erhitzen brachte jedoch - wie sich erst später herausstellte - einen wesentlichen Aspekt mit sich, der eine Erklärung für die Tatsache sein kann, daß mit Hilfe des eigenen Sprühaggregates stets voll kristalline Produkte gewonnen wurden: In einem gegen Ende dieser Arbeit durchgeführten Sprühversuch, bei dem die Schmelze von NAPAP vor dem Versprühen etwa 5 Stunden (unter Stickstoffbegasung!) unbeabsichtigt auf der Sprühtemperatur von 448 K (175 °C) gehalten worden war, konnte ein Produkt isoliert werden, das in der DTA ein deutliches

exothermes Signal zeigte (Abb. 41).

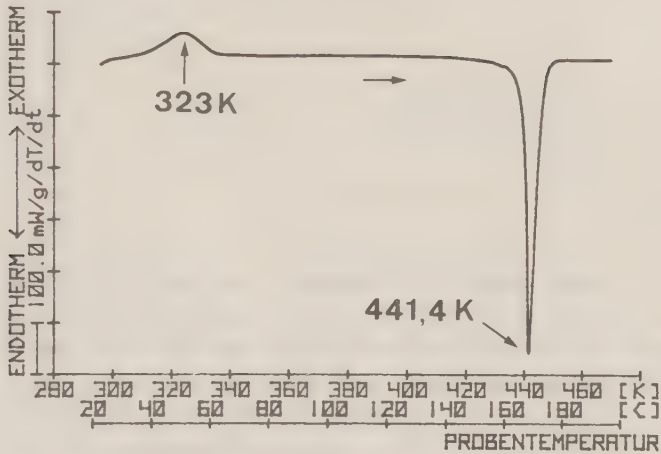


Abb. 41: DTA-Kurve von NAPAP, sprüherstarrt, Schmelze 5 h (unter N_2) bei 448 K (175°C) gehalten. Einwaage: 6,900 mg; N_2 -Atmosph.; Heizrate: 5 K/min.

Weiterführende Untersuchungen, die eindeutig die Zusammenhänge dieser beobachteten Erscheinungen klären können, werden im Rahmen einer anderen Arbeit durchgeführt.

Bis jetzt läßt sich sagen, daß gerade das fraktionierte Erhitzen - d. h. für jeden Ansatz wurde die Schmelze frisch bereitet - scheinbar die Ursache dafür ist, daß keine die Kristallisation inhibierenden Nebenprodukte gebildet worden sind. Die weitere Aufklärung dieses Phänomens dürfte großtechnisch von einiger Bedeutung sein.

Ergebnis der "Scaling-Up"-Versuche:

Die auf der IWK-Anlage erhaltenen Produkte erwiesen sich hinsichtlich:

- Teilchengröße
- DTA
- RD
- Polaris. mikroskopie

mit den auf der eigenen Sprühhapparaturn gewonnenen identisch. Positiv war auf Grund des ideal abgestimmten Verhältnisses von Turmdimensionen zu Kühlgasdurchsatz eine erhöhte Ausbeute von maximal 45 % festzustellen.

Die Ergebnisse bestätigen damit die Vermutung, daß der kristalline Charakter des Endproduktes nicht unmittelbar mit dem Sprühprozeß, sondern in der Hauptsache mit der Art zusammenhängt, wie die Schmelze aufbereitet wird.

4.4. Galenische Kennzahlen der Sprüherstarrungsprodukte

Vor einer Prüfung des Tablettierverhaltens der sprüherstarrten Produkte war es notwendig, diese bezüglich ihrer galenischen Kennzahlen zu charakterisieren.

Im einzelnen wurden geprüft:

- 1) Korngrößenverteilung
- 2) Böschungswinkel
- 3) Schütt/Stampfdichte
- 4) Wahre Dichte
- 5) Pigmentvolumenkonzentration
- 6) Spezifische Oberfläche
- 7) Interpartikuläres Hohlraumvolumen
- 8) Intrapartikuläres Hohlraumvolumen

Da Zusätze der erwähnten Hilfsstoffe in der Schmelze auf die Gestalt der erhaltenen Partikeln keinen Einfluß hatten, ist es statthaft, alle in Tabelle 8 angegebenen Werte auch auf diese binären Schmelzgemische zu übertragen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Vergleicht man die galenischen Kennzahlen von sprüherstarrtem und "Feinst"-kristallinem Produkt, so kann folgende Aussage getroffen werden:

1. Das berechnete intraparikuläre Hohlraumvolumen der sprüherstarrten Form liefert mit 2,06 % einen weiteren Beweis für das Vorliegen von Massivpartikeln.
2. Hohe Schüttdichte bei gleichzeitig niedrigem Böschungswinkel des sprüherstarrten Produktes lassen günstige Voraussetzungen für die Herstellung von Tabletten mit hoher Einzeldosierung erkennen.
3. Der Wert von 66,85 % für die Pigmentvolumenkonzentration bei sprüherstarrtem NAPAP gegenüber 41,02 % für das feinkristalline Pulver deutet auf das Vorliegen einer dichten Packung nicht agglomerierter Kugeln im Falle des Sprühproduktes hin, übereinstimmend mit dem niedrigen Wert von 25,8 % für das interpartikuläre Volumen bei derselben Substanz.
4. Gegenüber der kristallinen Fraktion eines ähnlich grobkristallinen Musters wie bei der Handelsware der Fa. Merck konnte durch den Sprüherstarrungsprozeß nahezu eine Vierfachung der spezifischen Oberfläche erreicht werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß im Zuge des Sprüherstarrungsprozesses Veränderungen bestimmter pulvertechnologischer Parameter erzielt wurden, die in erheblichem Maße auf das weitere Verhalten des Arzneistoffes vor allem im Rahmen der Tablettierung Einfluß nehmen dürften.

Tabelle 8

Kennzahlen der Sprüherstarrungsprodukte im Vergleich zu den Ausgangssubstanzen

Kennzahl	Form des Wirkstoffes:		
	Sprüherstarrt	"Feinst"	Grobkrist.
<u>Korngrößenverteilung</u>			
d _{50%} Durchgang (μm)	182 ¹⁾ 164 ²⁾	- -	- 458 ³⁾
Kennzeichnender Korndurchmesser d' (μm)	203 ²⁾	d _{max} =30 μm	508 ³⁾
Gleichmäßigkeitszahl n	1,728 ²⁾	-	3,546
Böschungswinkel α ($^{\circ}$)	38,7	57,3	47,2
Schüttgewicht (g/ml)	0,666	0,296	0,680
Stampfgewicht (g/ml)	0,833	0,441	0,789
Wahre Dichte ⁵⁾	1,246	1,075	1,350
Pigmentvolumen- konzentration PVK ⁶⁾ (%)	66,85	41,02	53,44
<u>Spezifische Oberfläche</u>			
Gewichtsbezogen (cm ² /g)	254,9 ⁷⁾	667,9 ⁸⁾	65,7 ⁸⁾
Volumenbezogen (cm ² /ml)	329,6	863,6	84,9
<u>Interpartikuläres</u>			
Volumen ⁹⁾ (%)	25,8	49,2	16,0
<u>Intrapartikuläres</u>			
Volumen ⁹⁾ (%)	2,06	-	-

Legendes zu Tabelle 8

- 1) Siebanalyse mit Alpine-Luftstrahlsieb; Siebweite (μm): 710/500/125/90/63/45; graphische Auswertung über Summenverteilungskurve (Abb. 42)
- 2) rechnerische Auswertung auf der Grundlage der RRS-Gleichung (Abb. 43)
- 3) rechnerische Auswertung auf der Grundlage der RRS-Gleichung (Abb. 3)
- 4) Mikroskopische Teilchengrößenbestimmung
- 5) Fekrumeter
- 6) PVK = Stempfgewicht/Wahre Dichte; Maß für die Agglomeration eines Haufwerkes (Lit. 117); kubische Kugelpackungen besitzen eine PVK=50 %.
- 7) für Kugeln von $d=d_{50\%}$; nach $O_v = \frac{6}{d}$; Lit. 117
- 8) Angabe nach Lit. (57) für vergleichbare Muster anderer Hersteller
- 9) Lit. (87)

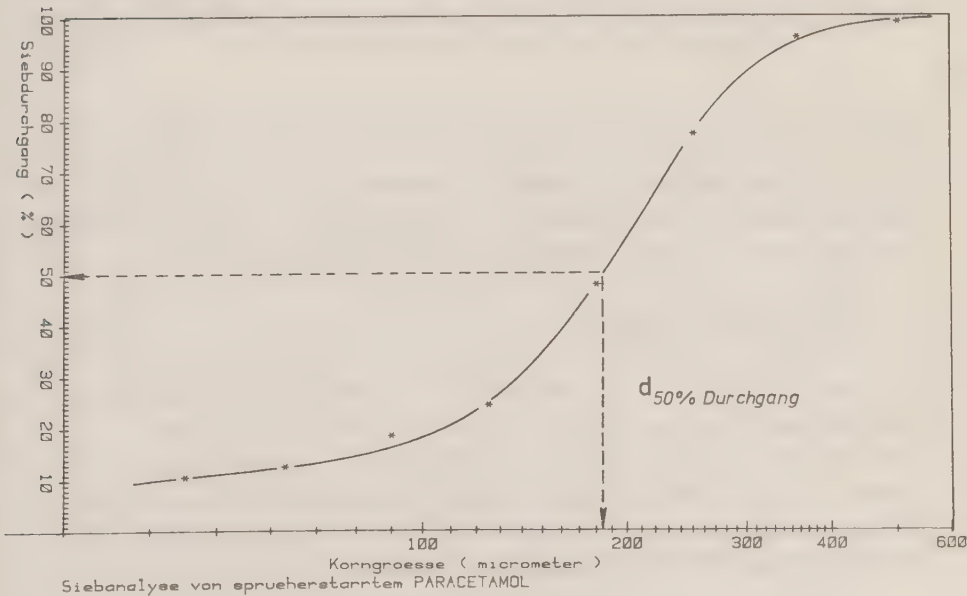
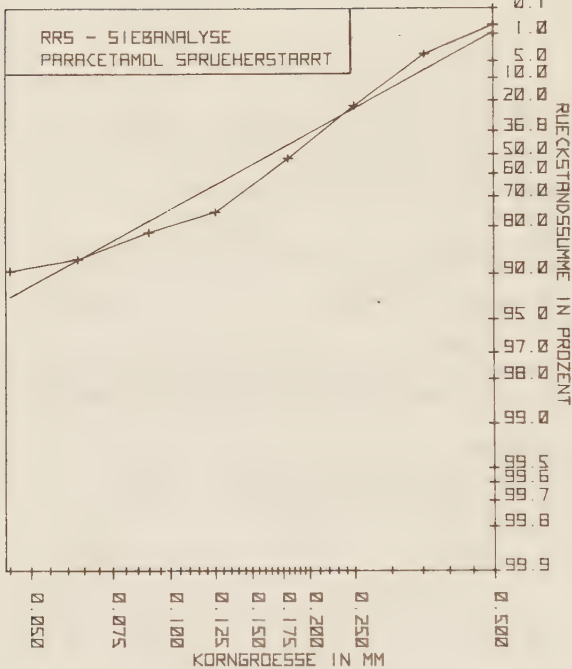


Abb. 42: Summenverteilungskurve von sprüherstarrem Paracetamol



KENNZEICHNENDER
KORNDURCHMESSER $\bar{d}$: 0.203 MM
GLEICHMAESSIGKEITZAHLE:
 n : 1.728
50 PROZENT RUECKSTAND BEI
0.164 MM
RESTVARIANZ BEI WEIBULL-
VERTEILUNG: 30.395
BINOM. MITTELWERT: 0.181 MM
BINOM. STANDARDABWEICHUNG:
0.108 MM

A: SIEBWEITE MM
B: PROZENT RUECKSTAND
GEFUNDEN
C: PROZENT RUECKSTAND
BERECHNET

A	B	C
0.500	0.50	0.88
0.355	3.00	6.41
0.250	19.00	16.67
0.180	29.50	20.53
0.125	23.50	20.48
0.090	6.00	13.35
0.063	6.00	9.32
0.045	2.00	5.25

Berechnungsgrundlage:

$$R = 100 \cdot e^{-(d/d^*)^n} \quad (124)$$

R = Siebrückstand in %

d = Korngröße

d^* = Kennzeichn. Korndurchmesser

n = Gleichmäßigkeitsszahl

Abb. 43: Auswertung der Siebanalyse von sprüherstarrtem Paracetamol durch Darstellung im RRSB-Körnungsnetz.

Bevor die Bedeutung von Hilfsstoffen, verfahrenstechnischer Einflüsse und maschineller Gegebenheiten im Zuge der Formulierung von Tabletten studiert werden, muß zunächst das Lösungsverhalten des zum Einsatz kommenden Wirkstoffes festgelegt werden.

4.5. Auflösungsverhalten

Die Qualität einer Arzneiform ist u. a. entscheidend dadurch gekennzeichnet, wie der Wirkstoff aus ihr freigesetzt wird.

Wie bereits erwähnt, führt das Verfahren der Sprühtrocknung in nahezu allen Fällen zu einer wesentlichen Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit, verbunden mit der Erscheinung mehr oder weniger hoher Übersättigungsraten. Diese Tatsache konnte in un-

serem Arbeitskreis wiederholt bei unterschiedlichen Arzneistoffen bestätigt werden (5, 6, 19, 87, 92, 165). Dabei waren die versprühten Wirkstoffe stets zumindest teilmorph angefallen.

Wie im vorliegenden Fall gezeigt wurde, kann auf Grund dieser häufig zu beobachtenden Erscheinung nicht verallgemeinert werden, daß Sprühprozesse bei jedem Wirkstoff zur Ausbildung amorpher Formen führen.

Die durch Sprüherstarrung und Sprühtrocknung erhaltenen Paracetamol-Produkte geben infolge ihres eindeutig nachgewiesenen kristallinen Charakters keinen Anlaß, eine überhöhte Sättigungskonzentration anzunehmen. Dennoch war eine Überprüfung der Lösungsgeschwindigkeit zweckmäßig, da durch beide Sprühverfahren eine Oberflächenvergrößerung resultierte, die das Liberationsverhalten gegenüber dem Ausgangsprodukt beeinflussen kann. Die relativ gute Löslichkeit von Paracetamol in Wasser konzentriert dabei die Betrachtung des Freisetzungsprofiles auf die Initialphase im Bereich von 0 bis zu etwa 10 Minuten, in der sich oberflächenbedingte Lösungsgeschwindigkeitsunterschiede noch differenzieren lassen. Gleichzeitig wäre in dieser Anfangsphase ggf. der Einfluß von Hilfsstoffen erkennbar.

4.5.1. Auflösungsverhalten der Substanzen in der Paddle-Apparatur

Die Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit erfolgte in der offiziellen Paddle-Apparatur unter "sink"-Bedingungen im geschlossenen System, wobei die Konzentration an gelöstem Wirkstoff kontinuierlich UV-spektrophotometrisch gemessen wurde. Ein zwischen Meßlösung und Durchflußküvette geschaltetes Glaswollfilter mit anschließender G2/G3-Glasfritte verhinderte das Mitreißen evtl. ungelöster Partikeln. Die Bedingungen sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Tabelle 9:

Bedingungen für die Bestimmung des Auflösungsverhaltens

Einwaage	25 mg Substanz, bezogen auf NAPAP
Inkubationsmedium	0,1 n-HCl, 800 ml; $37^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}$
Rührgeschwindigkeit	100 Upm
Durchflußrate	6 ml/min.
Detektion	UV; 240 nm
Küvetten	Quarz-Durchflußküvetten 0,1 cm
Referenz	Wasser
$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	605

Folgende Proben wurden untersucht:

1	NAPAP; kristalline HW (Merck)
2	NAPAP; rein, sprüherstarzt
3	NAPAP; rein, sprühgetrocknet
4	NAPAP; kristalline HW "feinst" (Hoechst)

Die Ergebnisse sind in Abb. 44 graphisch dargestellt.

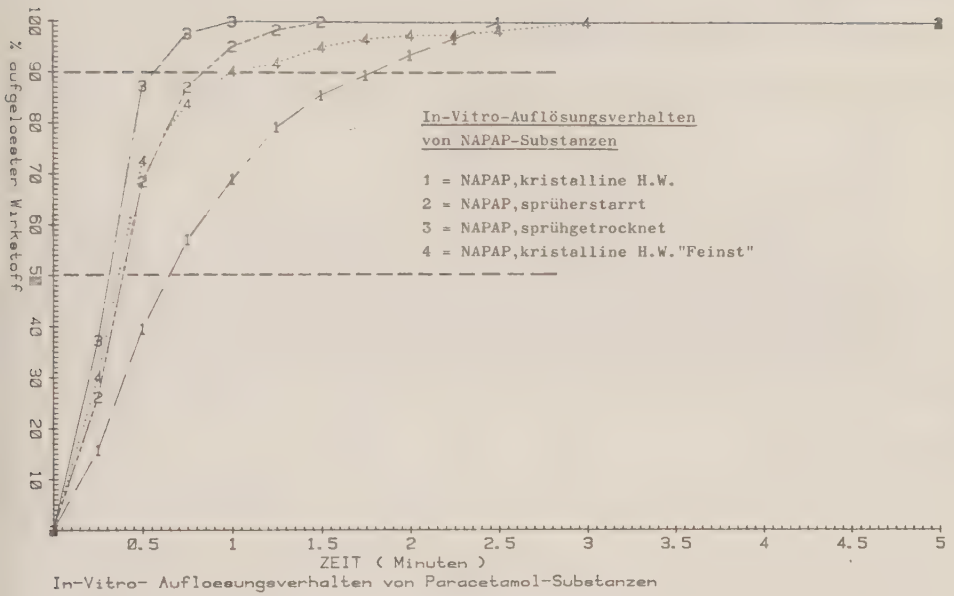


Abb. 44:

Eine vergleichende Übersicht der Werte für $t_{50\%}$ bzw. $t_{90\%}$ gibt
Tabelle 10:

Tabelle 10:

Übersicht der $t_{50\%}$ und $t_{90\%}$ -Werte

	Probe			
	1	2	3	4
	NAPAP krist., grob	NAPAP sprüherst .	NAPAP sprühgetr.	NAPAP krist. feinst
	Zeit (min)			
$t_{50\%}$	0,64	0,36	0,30	0,36
$t_{90\%}$	1,7	0,8	0,55	0,92

Ergebnis: Die relativ grobkörnige kristalline HW läßt eine etwas langsamere Auflösung erkennen, während die restlichen drei Produkte, die sich durch geringe Korngröße und damit große Oberfläche auszeichnen, keine signifikanten Unterschiede im Auflösungsverhalten aufweisen.

Der Zusatz von Mannit, PÄG und Sorbit im Falle der sprüherstarrten Produkte ließ in einer unter denselben Bedingungen durchgeführten Versuchsreihe keine meßbaren Unterschiede erkennen, was auf den geringen Anteil dieser Hilfsstoffe im Produkt zurückzuführen sein dürfte.

Daneben kann ausgesagt werden, daß die erhebliche Oberflächenvergrößerung im Zuge der Sprühprozesse nicht zu einer Beeinträchtigung der Benetzbarkeit führt, wie das vor allem bei Sprühtrocknungsprodukten häufig beobachtet wird. Untersuchungen von FELL und

EFENTAKIS bestätigen diesen Befund, indem sie durch Messung des Kontaktwinkels feststellten, daß dieser nahezu unabhängig von der Oberflächenspannung der benetzenden Flüssigkeit war (166).

4.5.2. Intrinsic Dissolution Rate

Die Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit bei konstanter Oberfläche - auch als "Intrinsic Dissolution Rate" (167) bezeichnet, reduziert die Parameter des durch die Gleichung von NOYES und WHITNEY beschriebenen Auflösungsprozesses (Gl. 1) auf die Sättigungskonzentration, falls sink-Bedingungen herrschen und durch eine geeignete Versuchsanordnung die dem Lösungsmedium dargebotene Oberfläche A der Substanz konstant gehalten wird. Für diesen Fall gilt:

$$\frac{dc}{dt} = K \cdot c_s \quad \text{Gl. 17}$$

Die Auflösungskonstante K enthält neben der Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten k alle für diesen Fall ebenfalls konstanten Größen nach:

$$K = k \cdot \frac{D \cdot F}{h \cdot V} \quad \text{Gl. 18}$$

D = Diffusionskoeffizient
F = Oberfläche des aufzulösenden Stoffes
h = Dicke der Diffusionsschicht
V = Volumen des Lösungsmediums

Diese neue Konstante K wird als "wahre" Auflösungskonstante bezeichnet (167, 168) und stellt unter standardisierten Bedingungen eine für den betreffenden Arzneistoff charakteristische Kennzahl dar. Unter sink-Bedingungen wird aus Gl. 17 nach Integration:

$$c = K \cdot c_s \cdot t \quad \text{Gl. 19}$$

Bei linearer Auftragung von Extinktion und Zeit resultiert damit eine geradlinige Auflösungskurve in der graphischen Darstellung.

Die Steigung der Geraden stellt unmittelbar das Produkt $K \cdot c_s$ dar.

Bei Einsetzen der Konzentration in mg erhält K die Dimension $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$.

Im vorliegenden Fall erfolgte die Bestimmung nach der "static disk"-method" (169, 170), wobei aus jeweils 200 mg Substanz mittels einer Handhebelpresse Komprimat mit annähernd gleicher Porosität und einem Durchmesser von 10 mm hergestellt wurden. Die Matritze mit dem darin befindlichen Preßling konnte auf ihrer Unterseite wasserdicht verschlossen werden und wurde zur Messung in die Paddle Apparatur eingesetzt. Auf diese Weise bietet sich dem Lösungsmedium stets dieselbe konstante Oberfläche des Preßlings an. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte in gleicher Weise wie unter 4.5.1. beschrieben. Die Versuchsbedingungen lauteten:

Substanz-Einwaage	200 mg (wirkstoffbezogen)
Matrizen-Ø	10 mm
Lösungsmedium	0,1 n-HCl; 800 ml; 37 °C
Abstand des Rührflügels zur Matrizenoberseite	20 mm
Rührgeschwindigkeit	100 Upm
Durchflußrate	20 ml/min.

Die Ergebnisse der Bestimmung von:

- NAPAP, kristalline Handelsware (Merck)
- NAPAP, rein, sprüherstart

sind in Abb. 45 dargestellt.

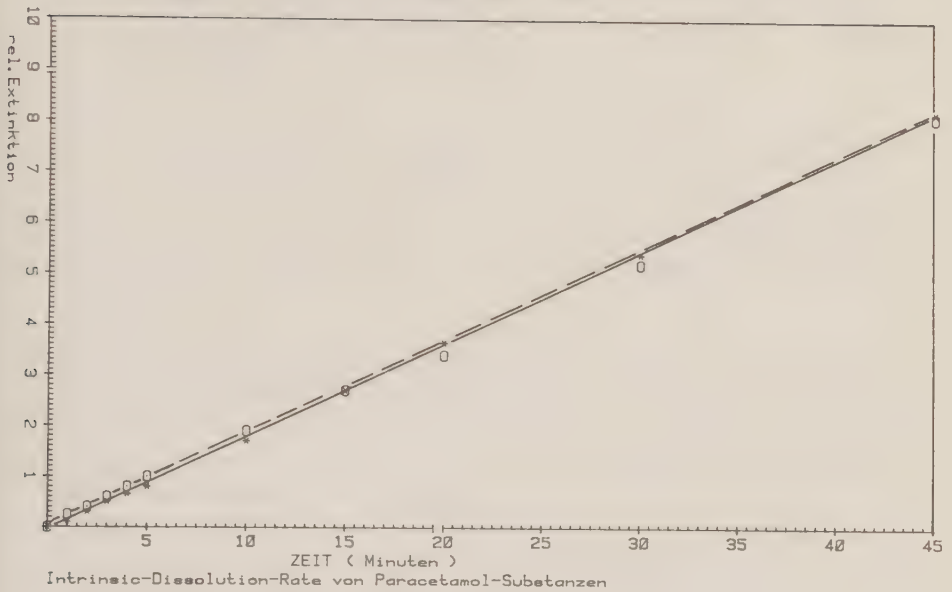


Abb. 45:

o-----o NAPAP, krist. Merck
+-----+ NAPAP, sprüherstartr

Zwischen beiden Proben bestand danach kein Unterschied. Die Untersuchung der übrigen gesprühten Muster führte zum selben Ergebnis, d. h. Hilfsstoffzusätze ergeben in den hier eingesetzten Konzentrationen keine Beeinflussung der "wahren" Auflösungsgeschwindigkeit, was in Übereinstimmung mit den in der Paddle-Apparatur gewonnenen Ergebnissen steht. Beide Untersuchungsmethoden erbrachten den Nachweis, daß sich die Auflösungsgeschwindigkeit von im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Sprühprodukten nicht von derjenigen der kristallinen Ausgangssubstanz unterscheidet.

Das schwierig zu differenzierende In-Vitro-Auflösungsverhalten von nicht schwer löslichen Arzneistoffen wie Paracetamol erschwert eine Prognose auf das pharmakokinetische Verhalten.

5. Untersuchung des Tablettierverhaltens von Paracetamol (ohne Hilfsstoffzusätze)

5.1. Einleitung

Schwer zu tablettierende Arzneistoffe waren bereits seit längerer Zeit Gegenstand vielfältiger Studien, seit mit der Einführung instrumentierter Tablettenpressen erstmals die Möglichkeit bestand, den komplexen Vorgang der Komprimierung meßtechnisch zu erfassen und damit einer quantitativen Betrachtung zugänglich zu machen.

Die Tatsache, daß Phenacetin und Paracetamol zu diesen "Problemstoffen" zählen, ließ die Galeniker nach Wegen suchen, um angesichts der hohen Produktionsziffern dieser bedeutenden Analgetika eine Kontrolle, Überwachung und erhöhte Sicherheit des Tablettierprozesses zu erzielen.

Wie bereits erwähnt, erscheinen Granulierverfahren unter Verwendung von Bindemitteln wie z. B. PVP (Polyvinylpyrrolidon) auf den ersten Blick als die einfachste Lösung des Problems (171). Es ist daher nicht verwunderlich, daß sich eine Reihe von Arbeiten mit der Verbesserung der Tablettiereigenschaften von Paracetamol bzw. Phenacetin unter Anwendung der Feucht-Granulierung befassen.

Granulationsverfahren zwingen jedoch insbesondere bei den im pharmazeutischen Bereich weit verbreiteten Wirbelschichtanlagen zum Chargenbetrieb. Diese spezielle Verfahrenstechnik trägt damit zwar zur Verkürzung des Granulierprozesses, nicht jedoch zur Energieeinsparung bei.

Darüberhinaus werden die Vorteile der Granulierung, nämlich Erzielung gut rieselfähiger Haufwerke bzw. harter und abriebfester Tabletten, fragwürdig, wenn sie durch ungünstige Beeinflussung von galenisch bedeutsamen Eigenschaften wie Zerfallszeit und Wirkstoff-Freigabe erkauft werden.

Eine interessante Alternative zu den geschilderten Granulierungverfahren bietet sich in der Direkt- oder Pulververpressung an, die durch gezielten Einsatz von häufig erst im Laufe der letzten Jahre entwickelten Hilfsstoffen wie z. B. Cellulose (5,87) bei einer Reihe von problematischen Wirkstoffen wie z. B. voluminösen Sprühtrocknungsprodukten die rationelle Gewinnung von Tabletten mit befriedigenden galenischen und biopharmazeutischen Eigenschaften erlaubte.

Gelingt es nun, die Tablettierung auf dieses Verfahren umzustellen, so bedeutet das zwangsläufig Zeit- und Energieersparnis dadurch, daß zwei Schritte entfallen: Granulierung und Klassierung.

Im Falle von Paracetamol konnte WIEDERKEHR VON VINCENZ (172) nachweisen, daß der reine Wirkstoff in Abhängigkeit von der Korngröße stark abweichendes Preßverhalten zeigt:

Grobes Material liefert danach entweder zu weiche, oder bei Anwendung höherer Drucke deckelnde Tabletten, während fein gepulverte Ware bei mittlerem und hohem Preßdruck Komprimat mit hinreichender mechanischer Festigkeit ergibt.

Die Autorin dehnte ihre Preßversuche nicht auf hilfsstoffhaltige Wirkstoffmischungen aus, so daß an Hand eigener Untersuchungen die Frage des Preßverhaltens der kristallinen Ausgangssubstanz geprüft werden sollte. Dazu wurden die im folgenden beschriebenen Rezepturen entwickelt und anschließend die mechanischen Eigenschaften der resultierenden Tabletten getestet.

5.2. Orientierende Versuche einer Direktverpressung der Ausgangssubstanz

In einem ersten Screening sollte der Einfluß verschiedener Cellulosekonzentrationen sowie weiterer geeigneter Füllstoffe auf die Tabletteneigenschaften geprüft werden.

Auf eine Klassierung der kristallinen Handelsware (Merck) wurde dabei bewußt verzichtet, da:

- die grobkristalline Ware gute Rieseigenschaften besaß,
- vom darin enthaltenen Feinanteil günstige Eigenschaften hinsichtlich Erhöhung der mechanischen Festigkeit zu erwarten war,
- die geplante hohe Einzeldosierung an Paracetamol Korngrößen um $d' \approx 500 \mu\text{m}$ durchaus erlaubte.

5.2.1. Einfluß der Cellulosekonzentration

Die Aufgabe, schwer tablettierbare Substanzen ohne Granulation unter Beachtung der Arzneibuchanforderungen in Komprimata zu überführen, kann häufig unter Einsatz von mikrokristalliner Cellulose vorteilhaft gelöst werden.

Es wurde daher unter zugrunde legen einer Einzeldosierung von 500 mg NAPAP pro Tablette eine Rezeptur entwickelt, die ein Sollgewicht der fertigen Tablette von 700 mg erbrachte.

Als mikrokristalline Cellulose hatte sich bereits in früheren Arbeiten unseres Arbeitskreises u. a. Avicel^R bewährt, das vor allem im Konzentrationsbereich über 10 % mit guten Trockenbindeeigenschaften eingesetzt werden kann (5, 92).

Das synthetische Polymer Kollidon CL^R (quervernetztes PVP), das in einer von KRIEGER (92) entwickelten Rezeptur für hochdosierte Griseofulvin-Tabletten günstige Zerfallszeiten ergab, wurde auch hier als Sprengmittel verwendet.

Die Grundrezeptur lautete:

Komponenten	mg/Tabl.	%
NAPAP krist.	500,0	71,4
Aerosil 200 ^R	14,0	2,0
Kollidon CL ^R	21,0	3,0
Avicel PH 101 ^R	35-140	5-20
Magnesiumstearat	3,5	0,5
Lactose krist. ad	700,0	100,0

Die Konzentration an Avicel PH 101 war gestaffelt:

Charge	1	2	3
Avicel	5 %	10 %	20 %

Die Preßbedingungen sowie pulvertechnologische Parameter und Tabletteneigenschaften sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tabelle 11:

Tablettenpresse	Exzenterpresse Korsch EK 0		
Stempel	13 mm Ø, flach, facettiert		
Leistung	54 Tabl./min		
Ansatzgröße	200 g/Charge		
Sollgewicht	700 mg/Tablette		
<u>Kennzahl</u>	<u>Charge</u>		
	1	2	3
Böschungswinkel α (°)	52,8	57,1	58,4
Schüttgewicht (g/ml)	0,68	0,63	0,62
Stampfgewicht (g/ml)	0,76	0,72	0,69
s_{rel} (Gewicht) (%)	1,09	1,51	2,09
Bruchfestigkeit (N)	50	72	45
Friabilität (5min) (%)	19,0	4,2	7,0
Zerfallszeit (s)	<30	<30	<30
(H ₂ O, 37 °C)			

Wie aus Tabelle 11 ersichtlich ist, ergab Charge 2 schnell zerfallende Tabletten, die neben ausreichender Bruchfestigkeit auch den niedrigsten Abriebwert aufwiesen.

Mit dieser Basisrezeptur wurde nun der Einfluß weiterer Hilfsstoffe untersucht.

5.2.2. Einfluß von Füllstoffen

Die Grundrezeptur wurde wie oben beschrieben verwendet, lediglich Lactose sollte durch in der Tablettierung übliche, andere Füllstoffe ersetzt werden, wie die Zusammenfassung in Tabelle 12 erkennen läßt:

Tabelle 12: Tablettenrezeptur zur Untersuchung des Einflusses von unterschiedlichen Füllstoffen

NAPAP krist.	71,4 %
Aerosil 200	2,0 %
Kollidon CL	3,0 %
Avicel PH 101	10,0 %
Magnesiumstearat	0,5 %
Füllstoffe ad	100,0 %

<u>Charge</u>	<u>Füllstoffe</u>
1	Maisstärke
2	Reisstärke
3	Weizenstärke
4	Calciumphosphat ("Leichtphosphat")
5	Maltodextrin
6	Sorbit (Karion ^R)

Ansatzgröße:	200 g pro Charge
--------------	------------------

Die Preßbedingungen sowie pulvertechnologische Daten und Kennzahlen der hergestellten Tabletten sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13:

Tablettenpresse	Exzenterpresse Korsch EK 0					
Stempel	13 mm Ø, flach, facettiert					
Leistung	ca. 50 Tabl./min					
Sollgewicht	700 mg/Tablette					
Kennzahl	Charge					
	1	2	3	4	5	6
Böschungswinkel α (°)	59,8	56,6	55,9	57,3	60,9	58,2
Schüttgewicht (g/ml)	0,64	0,56	0,60	0,41	0,50	0,55
Stampfgewicht (g/ml)	0,75	0,67	0,73	0,53	0,62	0,69
s_{rel} (Gewicht) (%)	2,48	1,38	2,14	- ⁺	2,34	- ⁺
Bruchfestigkeit (N)	70	75	65	-	70	-
Friabilität (%) (5 min)	4,9	5,1	7,7	-	5,2	-
Zerfallszeit (s)	60	30	45	-	50	-
+ = Tabletten deckelten, daher nicht bestimmbar						

5.2.3. Zusammenfassung der in 5.2. erhaltenen Ergebnisse:

Beim Vergleich der galenischen Kennzahlen erwiesen sich alle untersuchten Füllstoffe der anfangs eingesetzten Lactose als unterlegen, was in starken Dosierungsschwankungen (s_{rel}), relativ niedriger Bruchfestigkeit und höheren Abriebwerten zum Ausdruck kommt. Im Falle von Calciumphosphat und Sorbit war auf Grund hoher Tendenz zum Deckeln keine einwandfreie Tablettierung möglich. Die Direktverpressung von gröber kristallinem Paracetamol läßt damit - auch unter Berücksichtigung unterschiedlicher Hilfsstoffe - zwar eine Tablettierung zu, wobei die entstehenden Komprimatete hinsichtlich ihrer galenischen Kennzahlen jedoch nicht befriedigen können.

Aspekte der Gehaltseinheitlichkeit sind dabei noch nicht berücksichtigt. Es war infolgedessen von großem Interesse, wie sich sprüherstarrtes Paracetamol bei der Tablettierung verhalten würde.

5.3. Tablettierung von reinem, sprüherstarrtem Paracetamol

5.3.1. Tablettiermaschine und Meßwerterfassung

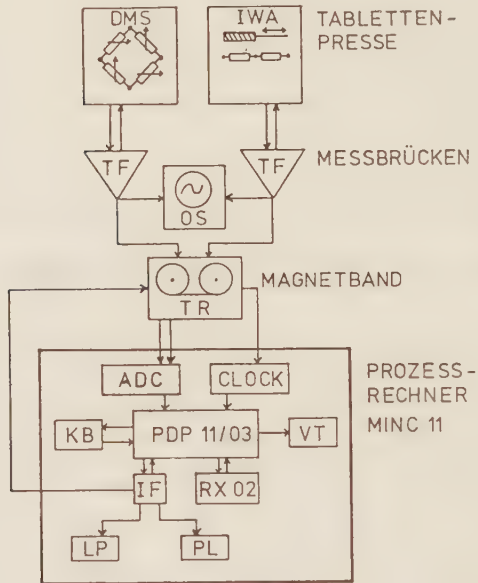
Wie bereits erwähnt, ermöglicht erst eine quantitative Meßwerterfassung des Komprimiervorganges unter definierten Bedingungen die genaue Beurteilung des Preßverhaltens einer Substanz. Voraussetzung dafür ist in jedem Fall eine Vorrichtung, die zeitlich abhängig die Preßparameter registriert, d. h. eine instrumentierte Tablettenpresse.

Die folgenden Untersuchungen wurden deshalb auf einer mit 12 mm (flach) Stempeln ausgerüsteten, instrumentierten Exzenterpresse Fette Exacta 1 ¹⁾ durchgeführt. Die analogen Signale von Preßkraft sowie Oberstempelweg wurden optisch mit Hilfe eines 2-Kanal-Speicher-Oszillographen dargestellt und zusätzlich synchron auf Magnetband aufgezeichnet. Die Auswertung der gespeicherten Daten erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt über einen Prozeßrechner.

Das Blockschaltbild der verwendeten Meßelektronik ist in Abb. 46 dargestellt.

1) Hersteller: W. Fette GmbH, D-2057 Schwarzenbek/Hamburg
Instrumentierung: Dehnungsmeßstreifen (DMS) an Ober- und Unterstempel; induktiver Wegaufnehmer zur Verfolgung des Oberstempelweges.

BLOCKSCHALTBILD DER MESSELEKTRONIK



Erläuterung der Symbole:

- ADC = Analog-Digital-Wandler
- CLOCK = Quarzuhr des Prozessrechners
- DMS = Dehnungsmeßstreifen-Vollbrücke am Oberstempel
- IF = Interface
- IWA = Induktiver Wegaufnehmer-Oberstempel (Halbbrücke)
- KB = Konsole
- LP = Drucker M 43, Tele Type Corp.
- OS = 2-Kanal-Speicher Oszillograph PM 3234, Philips
- PL = Plotter 7225 A, Hewlett Packard
- PDP-11/03 Prozessrechner MINC 11, Digital Equipment Corp.
- RX02 = Diskettenlaufwerk
- TF = Trägerfrequenzmessbrücke PR 9307, Philips
- TR = 4-Kanal Magnetbandgerät 3964 A, Hewlett Packard
- VT = Bildschirmterminal

Abb. 46: Blockschaltbild der MeBelektronik zur Untersuchung des Preßverhaltens von sprüherstarrem Paracetamol

5.3.2. Beurteilung des Tablettierverhaltens an Hand von Kraft-Weg-Diagrammen

Im Anschluß an die 1951 von BRAKE (173) sowie 1952 von HIGUCHI (174) eingeführte Aufzeichnung der Preßkräfte an Exzenterpressen in Abhängigkeit des Oberstempelweges führten weitere Untersuchungen zur Entwicklung von Kenngrößen, mittels derer die Verpreßbarkeit von Pulvern und Granulaten beurteilt werden konnte.

Eine eingehende Beschreibung des Kraftverlaufes bei der Kompression in Beziehung zu Größen wie z. B. Dichte, Porosität oder Volumen der verpreßten Substanz fand bereits vor längerer Zeit im Bereich der Pulvermetallurgie ihren Niederschlag in mathematisch abgeleiteten Preßgleichungen von meist logarithmischem oder hyperbolischem Charakter (175, 176).

Die daraus abgeleiteten Voraussagen über den Preßvorgang konnten allerdings nicht sämtliche dabei auftretenden Phänomene erklären, so daß sich in neuerer Zeit das Interesse verstärkt den meßtechnisch besser zu erfassenden energetischen Parametern zuwandte.

Erste umfassende Grundlagenstudien dieser Art stammen von DE BLAHEY (177-179) sowie aus dem Arbeitskreis um FÜHRER (180-184).

Das wohl bekannteste Beispiel dieser Art dürfte die Kompressionsarbeit sein, die durch Auswertung von Kraft-Weg-Diagrammen berechnet werden kann.

Abb. 47 zeigt das typische Bild eines Kraft-Weg-Diagrammes, wie man es bei der Verpressung auf Exzentermaschinen erhält.

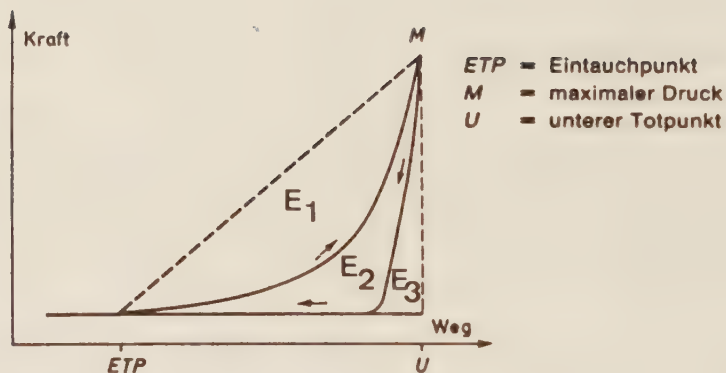


Abb. 47: Kraft-Weg-Diagramm, nach (185); Erläuterung im Text

DÜRR (184) definierte die während des Komprimierungsvorganges von der Tablettenpresse verrichtete Arbeit $E_{\max}$ als diejenige Energie, die bei linearem Anstieg der Preßkraft vom Eintauchpunkt ETP des Oberstempels bis zum Preßkraftmaximum M aufgewendet würde. Die Energie $E_{\max}$ entspricht dabei der Dreiecksfläche ETP-M-U, und kann berechnet werden nach:

$$E_{\max} = \frac{\text{Kraft (U-M)} \times \text{Weg (ETP-U)}}{2} \quad \text{Gl. 20}$$

Werden die analogen Signale von Preßkraft und Weg dem X- bzw. Y-Ablenkteil eines Oszillographen zugeführt, so resultiert das bekannte Kraft-Weg-Diagramm (Abb. 48).



Abb. 48: Kraft-Weg-Diagramm, abgebildet auf dem Schirm eines 2-Kanal-Speicher-Oszillographen, der im Rahmen der Tablettiersversuche verwendet wurde.

Die vom Kathodenstrahl umschriebene Fläche entspricht also der in Abb. 47 dargestellten Fläche E_2 .

Diese Fläche E_2 ist definiert als die umgesetzte mechanische Energie, d. h. sie ist identisch mit der zur Bildung des Komprimates aufgewendeten Energie, einschließlich des zur Überwindung der Matrizenwandreibung notwendigen Energiebetrages.

Die restlichen Teilflächen errechnen sich aus ihrem Anteil an der Gesamtfläche $E_{\max}$. Die Teilfläche E_3 stellt die Energie dar, die vom Preßling nach der Entspannung wieder an die Maschine abgegeben wird, d. h. E_3 dient als ein Maß für die Elastizität einer tablettierten Substanz.

Es konnte nun gezeigt werden, daß die Verpreßbarkeit durch geeignete Kombination der Kenngrößen E_2 und E_3 beurteilt werden kann. Als brauchbare Beziehung erwies sich in der Praxis eine von DÜRR et al. (184) eingeführte Kenngröße, die von den Autoren als "Energieverhältnis" EV bezeichnet wurde:

$$EV = \frac{E_2}{E_1 \cdot E_3} \quad \text{Gl. 21}$$

Die einzelnen Energiewerte sind in % angegeben, wobei:

$$100 \% = E_1 + E_2 + E_3 = E_{\max} \quad \text{Gl. 22}$$

Experimentell konnte gezeigt werden, daß die Preßeigenschaften von Haufwerken um so besser sind, je größer die Summe der Energiebeträge von $(E_2 + E_3)$ gegenüber der Teilfläche E_1 wird, d. h. je näher der ansteigende Ast der Kraft-Weg-Kurve an der Geraden ETP-M liegt. Allerdings kann ein Vergleich verschiedener Preßmassen nur dann durchgeführt werden, falls bei gleichem Preßdruck gearbeitet wurde; die Kenngröße ist also druckabhängig. Da es hinsichtlich anderer Kenngrößen wie Bruchfestigkeit, Zerfallszeit oder Friabilität der Komprimatate ohnehin notwendig war, definierte d. h. gleiche Preßkräfte anzuwenden, bot sich diese Kenngröße EV als praktikable Bezugsgröße an.

Die Tatsache, daß sich EV physikalisch schwer interpretieren läßt, veranlaßte STAMM (186, 187), stattdessen einen "Plastizitätswert" P_1 vorzuschlagen:

$$P_1 = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \quad \text{Gl. 23}$$

Aus dieser Gleichung folgt, daß bei gut verpreßbaren Substanzen P_1 sich dem Wert 1 nähert; oder umgekehrt, daß ein hoher Anteil an E_3 für die mechanischen Eigenschaften eines Preßlinges ungünstig ist.

Aus praktikablen Erwägungen soll für die folgenden Energieumsatzberechnungen auch der Plastizitätswert P_1 als Kenngröße herangezogen werden.

PARMENTIER (188) gelang es, auf der Grundlage derartiger Energieumsatzberechnungen den bereits früher vermuteten hyperboli-

schen Zusammenhang zwischen Preßkraft und plastischer Verformung (185) mathematisch zu formulieren und charakteristische Konstanten der aufgestellten Hyperbelgleichung zu ermitteln.

Auf ähnliche Weise konnte WIEDERKEHR VON VINCENZ (172) - basierend auf Kraft-Wegmessungen - das Preßverhalten von Substanzen auf einer speziell zu diesem Zweck instrumentierten Rundläuferpresse charakterisieren. Die Autorin nahm auf der Grundlage dieser Berechnungen eine Einteilung der von ihr untersuchten Arzneistoffe in praxisrelevante "Verformungsklassen" vor, die es ermöglichen, dem jeweiligen Preßgut entsprechende optimale Preßbedingungen zu wählen.

Auf der Grundlage der geschilderten Energieumsatzberechnungen sollte es möglich sein, die bereits aufgezeigten Veränderungen der galenischen Kennzahlen von sprüherstarrem NAPAP gegenüber der kristallinen Ausgangssubstanz auch mit einem evtl. unterschiedlichen Preßverhalten sowie mit weiteren mechanischen Eigenschaften der Preßlinge in Relation zu bringen.

5.3.3. Durchführung der Tablettierversuche

Folgende reine Substanzen wurden zur Überprüfung des Tablettierverhaltens eingesetzt:

NAPAP, kristallin (Merck)

NAPAP, sprüherstarrt

NaCl, kristallin

Nach Untersuchungen verschiedener Autoren kann Natriumchlorid als typischer Vertreter derjenigen Substanzklasse angesehen werden, die nahezu ideales plastisches Verformungsverhalten zeigt (172), d. h. bei der die eingesetzte mechanische Tablettierungsarbeit nahezu quantitativ zur plastischen Verformung verwendet wird. Auf diese Weise wäre eine leichtere Einteilung der für

Paracetamol gefundenen energetischen Kenngrößen z. B. in eine der von (172) vorgeschlagenen Verformungsklassen vorzunehmen.

Für die Preßversuche wurden jeweils 600 mg Substanz (ohne Hilfsstoffzusätze!) unter Anwendung einer konstanten Preßkraft von 20 kN auf der instrumentierten Exzenterpresse Fette Exacta 1 verpreßt.

Aus meßtechnischen Gründen konnte zum damaligen Zeitpunkt noch nicht im Bereich der normalen Maschinenleistung von 25-75 Hub/min gearbeitet werden, so daß die Tablettierleistung auf etwa 4 Hub/min reduziert werden mußte. Dazu diente ein starr über die Kurbelachse mit der Tablettenpresse verbundener Elektromotor, ¹⁾ dessen Drehzahl stufenlos regulierbar war und der mittels Untersetzungsgetriebes auch bei niedrigen Hubzahlen über ein ausreichend hohes Durchzugsvermögen im Bereich der maximalen Preßkraft verfügte.

Die Auswertung der auf Band gespeicherten analogen Signale erfolgte nach Analog/Digital-Wandlung und Eingabe in den Prozeßrechner in der Weise, daß die Werte aus jeweils 10 Preßzyklen gemittelt und durch numerische Integration die Energiebeträge für E_2 und $E_{\max}$ bestimmt wurden. Die Teilflächen E_1 und E_3 konnten über die Beziehung:

$$E_{\max} = E_1 + E_2 + E_3 \quad \text{Gl. 24}$$

berechnet werden.

Die Umrechnung der integrierten Spannungssignale geschah mit Hilfe von Eichgeradengleichungen für:

1) Typ AR 400, Hersteller: Erweka-Apparatebau GmbH, D-6056 Heusenstamm

- a) Brückenausgangsspannung ¹⁾ der DMS-Vollbrücke als Funktion der Preßkraft,
- b) Brückenausgangsspannung der Wegaufnehmer-Halbbrücke ²⁾ als Funktion des Oberstempelweges.

Die fertigen Resultate wurden vom Rechner in Form der in Abb. 49 dargestellten Kraft-Weg-Diagramme mit Angabe der Energiebeträge für die Teilflächen E_1 , E_2 und E_3 ausgegeben.

- 1) Die Eichgeraden zur Berechnung von Ober- und Unterstempelpreßkräften werden vom Hersteller der Tablettenpresse mitgeliefert.
- 2) Die Eichung erfolgte mit Hilfe einer am Oberstempelhalter befestigten Mikrometer-Abstandslehre in der Weise, daß - ausgehend vom unteren Totpunkt des Oberstempels als Brückennullpunkt - bei vorsichtigem Hochfahren des Oberstempels über den Kurbeltrieb in Abständen von 20, um die zugehörigen Brückenausgangsspannungen erfaßt wurden. Die Abhängigkeit von Spannung und Weg erwies sich für sämtliche Eintauchtiefen (Stellung 1-12 an der Exzentrerscheibe) als streng linear

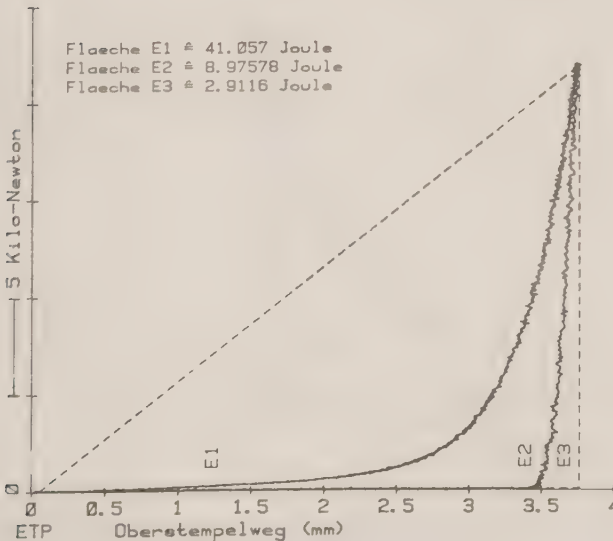


Abb. 49 a:

Vom Prozeß-
rechner er-
stelltes
Kraft-Weg-
Diagramm für
NAPAP kristal-
lin

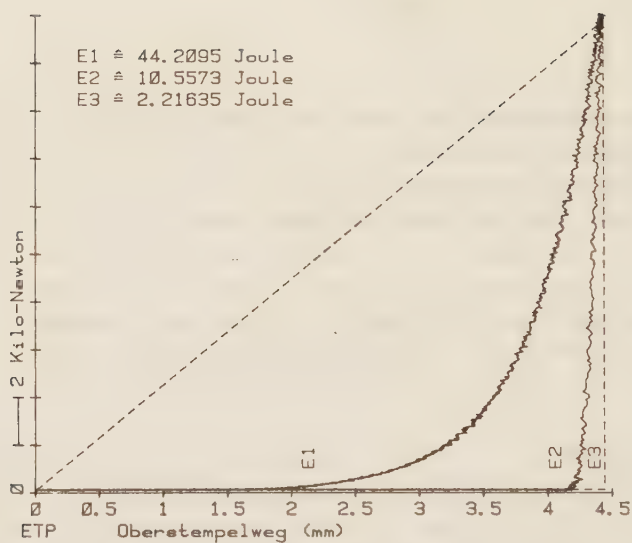


Abb. 49 b:
 Kraft-Weg-
 Diagramm für
 NAPAP sprüh-
 erstarrt

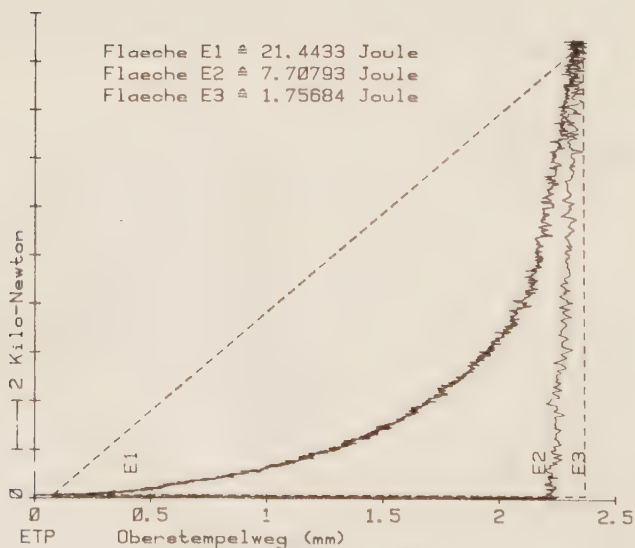


Abb. 49 c:
 Kraft-Weg-
 Diagramm für
 NaCl krist.

Im Anschluß an die Verpressung wurden weitere Tablettenkennzahlen wie z. B. s_{rel} (Gewicht), Bruchfestigkeit und Friabilität bestimmt. Die für die beschriebenen Substanzen erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 14 zusammengefaßt.

Kennzahl	$F_1^{1)}$ OS	E_{max}	E_1	E_2	E_3	EV	P_1	R ²⁾	Bruchfestigkeit	Friabilität (5 min)	s_{rel}
Dimension	(N)	(J)	(J)	(J)	(J)	(%)	-	-	(N)	(%)	(%)
<u>Substanz</u>											
NAPAP kristallin	22,5	52,94	41,05	8,97	2,91	3,97	0,75	0,61	12,8	- ₃₎	- ₃₎
NAPAP sprüherstarrt	20,0	56,98	44,21	10,55	2,21	6,14	0,82	0,62	44,4	9,5	0,2
NaCl kristallin	23,0	30,9	21,44	7,70	1,75	6,32	0,81	0,59	150	0,6	1,2

1) Durchschnittliche, maximale Preßkraft, gemessen am Oberstempel

2) sog. R-Faktor = $\frac{\text{Preßkraft (Unterstempel)}}{\text{Preßkraft (Oberstempel)}}$; Maß für die Kraftübertragung bei Exzenterpressen

3) nicht bestimmbar, da die Tabletten deckelten bzw. bei der Bestimmung zerstört wurden

Tabelle 14 : Verformungsverhalten von sprüherstarrtem Paracetamol in Vergleich zu kristalliner Handelsware bzw. Natriumchlorid; dargestellt an Hand von Kenngrößen durch Auswertung von Kraft-Weg-Diagrammen.

5.3.4. Zusammenfassung der in 5.3. erhaltenen Ergebnisse

Sprüherstarrtes Paracetamol liefert bei der Verpressung ohne Hilfsstoffzusätze unter Einwirkung einer Preßkraft von max. 20 kN Komprimat mit deutlich verbesserten mechanischen Eigenschaften gegenüber Tabletten, die aus kristallinem Ausgangsmaterial gewonnen wurden. Als vorteilhaft können folgende Punkte angesehen werden:

- || - Erhöhung der Bruchfestigkeit auf das Vierfache ||
- || - Keine Tendenz zum Deckeln ||
- || - Gute Fließfähigkeit, ausgedrückt durch den niedrigen Wert für s_{rel} von 0,2 % ||

Darüberhinaus resultierte eine Verdopplung des Energieverhältnisses EV, sowie eine Erhöhung des Plastizitätswertes von 0,75 auf 0,82. Die Werte des sprüherstarrten Materials sind damit vergleichbar mit denen von Natriumchlorid und lassen erkennen, daß sich im Zuge der technologischen Verfahrenstechnik "Sprüherstarrung" das Verformungsverhalten von Paracetamol von ursprünglich schwer verpreßbar in ein eher plastisch zu bezeichnendes umgewandelt hat.

Gleichzeitig führt die Verpressung von sprüherstarrtem Paracetamol offensichtlich zu einer Verbesserung der Energiebilanz in der Weise, als der in plastische Verformung umgesetzte Energieanteil E_2 deutlich vergrößert werden konnte bei gleichzeitiger Verringerung des Energieanteils E_3 , d. h. Reduzierung der elastischen Rückverformungstendenz.

5.4. REM-Gefügeuntersuchungen der in 5.3. gewonnenen Tabletten

Die Verbesserung der mechanischen Eigenschaften von aus sprüherstarrtem NAPAP hergestellten Komprimaten müßte auch in der REM-Betrachtung eine veränderte Packungsdichte erkennen lassen. Wie die in Abb. 50 a-d gezeigten Aufnahmen zeigen, sind die Bruchfläche der Tabletten aus kristalliner und sprüherstarrter Substanz stark

unterschiedlich:

Während die aus kristalliner Substanz komprimierten Formkörper eine deutliche Schichtung des Materiales aufweisen (Abb. 50 a,b), sind im Falle der sprüherstarrten Probe weitgehend unveränderte Massivkugeln nachweisbar, wobei die Zwischenräume der größeren Kugeln mit sphärischen Partikeln von etwa 20 μ m Durchmesser und darunter ausgefüllt werden (Abb. 50 c,d).

Eine REM-Aufnahme der Tablettenoberfläche (sprüherstarrtes Muster) (Abb. 51) weist ebenfalls zwar durch den Preßvorgang teilweise plastisch deformierte, dennoch aber individuell erscheinende Kugeln auf.

Diese Beobachtung machten auch RUPP und HEALY (146) bei dem von Ihnen hergestellten "Kugelgranulat" aus sprüherstarrtem Phenacetin. Die Autoren führten die in diesem Fall ebenfalls zu beobachtenden verbesserten Tablettiereigenschaften auf die sich beim Komprimieren rasch einstellende dichte Packung der kugelförmigen Teilchen zurück und vermuteten, daß durch diese dichtere Packung verstärkt Berührungsflächen geschaffen werden, über welche van der Waals-Kräfte wirksam sein könnten.

Die Annahme der genannten Autoren deckt sich mit grundlegenden Studien aus dem Bereich der Pulvermetallurgie, wonach Kugeln von geringem Durchmesser in einer Preßform den senkrecht einwirkenden Druck quasihydrostatisch auf die Preßform übertragen (175). Auf diese Weise ergibt sich eine gleichmäßige Druckverteilung, die eine ebenfalls homogene Dichteverteilung im Preßling bewirkt und so im Bereich der hier eingesetzten Preßkräfte das Ausbleiben von Schichtungen bzw. elastischer Rückdehnungstendenzen (Deckeln) erklärt.



Abb. 50 a: REM-Aufnahme von der Bruchfläche einer aus kristalliner Ware gepreßten NAPAP-Tablette; Preßkraft: 20 kN; Vergrößerung: 50 x $\text{---} 200 \mu\text{m}$



Abb. 50 b: wie 50 a; jedoch Vergrößerung: 550 x

$\text{---} 18 \mu\text{m}$

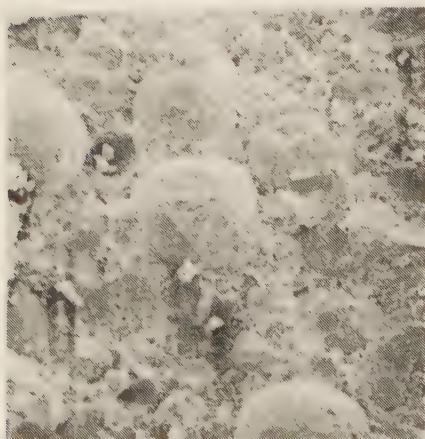


Abb. 50 c: REM-Aufnahme der Bruchfläche einer aus sprüh-erstarrem NAPAP gepreßten Tablette; Preßkraft: 20 kN; Vergrößerung: 50 x $\text{---} 200 \mu\text{m}$



Abb. 50 d: wie 50 c; jedoch Vergrößerung: 125 x

$\text{---} 80 \mu\text{m}$

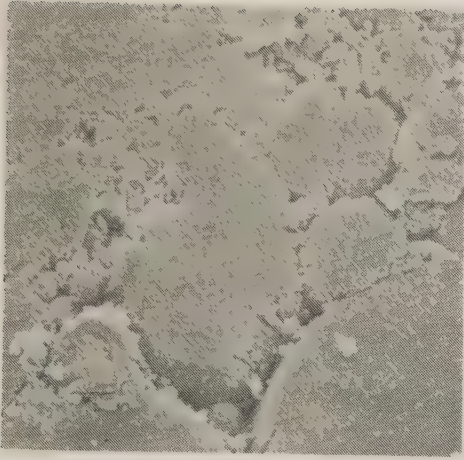


Abb. 51: REM-Aufnahme von
der Oberfläche einer aus
sprüherstarrtem NAPAP her-
gestellten Tablette.

Preßkraft: 30 kN;

12 mm Stempel, flach;

Vergrößerung: 250 x

└── 40 μ m

6. Untersuchungen zur Energiebilanz der Tablettierung

6.1. Einleitung

Strukturelle und energetische Veränderungen der Arzneistoffmischung während der Kompression können die Verfügbarkeit des betreffenden Wirkstoffes beeinflussen.

Diesen Aspekt nahm PARMENTIER (188) zum Anlaß, eingehende Untersuchungen über den Energieumsatz während des Tablettierprozesses durchzuführen. Der Grundgedanke lag darin, daß ein Vergleich der über Kraft-Weg-Diagramme (s. Abb. 47 - 49) ermittelten Kompressionsarbeit mit der im Anschluß an die Tablettierung vom Preßling abgegebenen Wärmeenergie eine Energiedifferenz kennzeichnet.

Die Berechnung der Kompressionsarbeit erfolgte dabei durch Integration der gemessenen Kraft-Weg-Signale; während die Wärmetönung der frisch hergestellten Preßlinge durch Überführen derselben in ein adiabatisches Kalorimeter bestimmt wurde.

Unter diesen Versuchsbedingungen konnte PARMENTIER für eine Reihe pharmazeutisch gebräuchlicher Stoffe wie z.B. NaCl, Calciumphosphat, mikrokristalline Cellulose und sprühgetrocknete Dextrose eine Differenz zwischen der umgesetzten mechanischen Energie (E_2) und der kalorimetrisch wiedergefundenen Wärmeenergie Q in Höhe von etwa 25 % nachweisen.

Den Differenzbetrag deutete der Autor als latent im Preßling verbleibende Verspannungen, kristallographische Veränderungen, sowie verdichtungsabhängige Effekte der Änderung der spezifischen Oberfläche der Substanz.

6.2. Eigene Untersuchungen zur Ermittlung der Wärmetönung von Pulvern und Komprimaten beim Tablettierprozeß

Bereits zu Beginn der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß einer im Zuge der Tablettierung stets zu beobachtenden Erwärmung von frisch gepreßten Tabletten beobachtet. Zusätze von niedrigschmel-

zenden Hilfsstoffen wie z.B. PAG 6000 können dabei schmelzen und das Gefüge des Preßlings verändern. Insbesondere ist an das Auftreten lokal begrenzter Schmelzvorgänge zu denken (189,190), was leicht zu weiteren Problemen wie z.B. Aufbauen des Materials an Stempel- bzw. Matrizenflächen Anlaß geben kann.

Gleichzeitig stellte sich dabei die Frage, ob verschiedentlich beobachtete Kompaktierungserscheinungen im Rührflügelfüllschuh moderner Hochleistungsrundlaufpressen (5) auf derartige Ursachen zurückgeführt werden können. Diesem Punkt kommt insofern eine nicht unerhebliche praktische Bedeutung zu, als m.W. bisher nur Vorgänge während der Kompression Gegenstand von Untersuchungen darstellten, während die tribomechanische und thermische Belastung von Arzneistoffgemischen in den Zuführ-einrichtungen der Tablettiermaschinen unberücksichtigt blieb.

Unter diesen Gesichtspunkten wurde die Möglichkeit einer praxisrelevanten kontinuierlichen Temperaturüberwachung am Rührflügelfüllschuh¹⁾ einer modernen Produktionsrundlaufpresse Fette Perfecta 2000²⁾, sowie der frisch gepreßten Tabletten auf Exzenter- und Rundlaufpressen untersucht. Die dazu entwickelten Methoden zur Verfolgung der Temperaturerhöhung waren:

- cholesterische Flüssigkristalle³⁾ (Abb. 52)
- berührungslose Messung von Temperaturen bewegter Objekte mit Hilfe eines Infrarot-Spektral-Pyrometers⁴⁾ (Abb. 53).

¹⁾ Fill-o-matic[®]; Hersteller: W. Fette GmbH, D-2057 Schwarzenbek/Hamburg.

Herrn Ing. W. Stüben, Fa. Fette, danke ich für die Überlassung einer kompletten Fill-o-matic-Apparatur sowie für die Möglichkeit, mehrere Preßversuche im Technikum der Fa. Fette durchzuführen; Herrn Deusch danke ich für die fachmännische Beratung und technische Hilfeleistung.

²⁾ Hersteller: W. Fette GmbH, D-2057 Schwarzenbek/Hamburg.

³⁾ Licristal[®], Hersteller: E. Merck, Darmstadt.

⁴⁾ Typ Thermophil Infra T 203 mit Strahlungsempfänger T 1061, Hersteller: Ultrakust Gerätebau GmbH & Co.KG, D-8375 Ruhmannsfelden.

Die experimentellen Ergebnisse sind im Rahmen einer gesondert publizierten Arbeit bereits näher beschrieben worden (191).

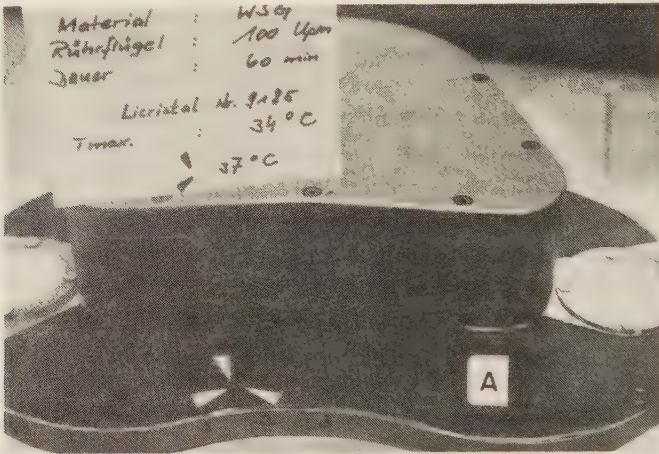


Abb. 52: Fill-o-matic® (Füllgerät) einer Hochleistungsrundlaufpresse Fette P 2000. Die metallene Abdeckplatte (A) oberhalb von Füll- und Dosierrad wurde mit schwarzer Grundierung versehen, auf die anschließend cholesterische Flüssigkristalle aufgetragen wurden. Die Pfeile kennzeichnen den Bereich intensivster Blaufärbung, entsprechend einer Temperatur von ca. 310 K (37 °C).

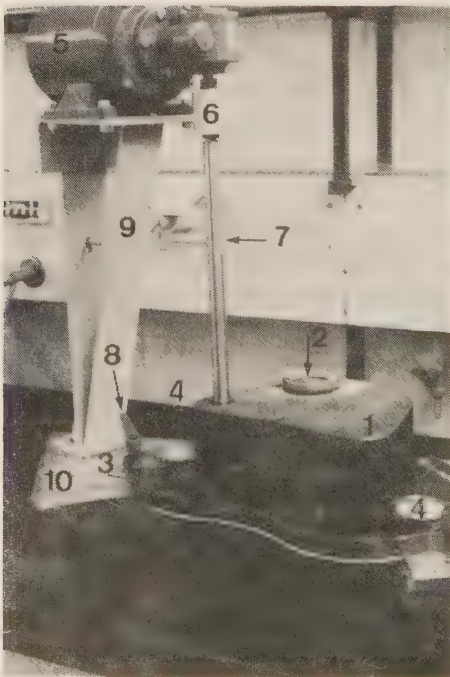


Abb. 53: Gesamter Versuchsaufbau zur Messung der Temperaturverteilung an der Fill-o-matic-Apparatur.

- 1 = Getriebeteil
- 2 = Öffnung zum Aufsetzen des Fülltrichters
- 3 = obere Abdeckplatte der Füll- und Dosierkammer
- 4 = Schaugläser
- 5 = Elektromotor
- 6 = Bogenzahnkupplung
- 7 = Antriebswelle (eigene Konstruktion)
- 8 = Klemmschraube zur Fixierung des Gerätes an der Grundplatte
- 9 = Motorhalterung
- 10 = Grundplatte mit angedeutetem Matrizentischteilkreis.

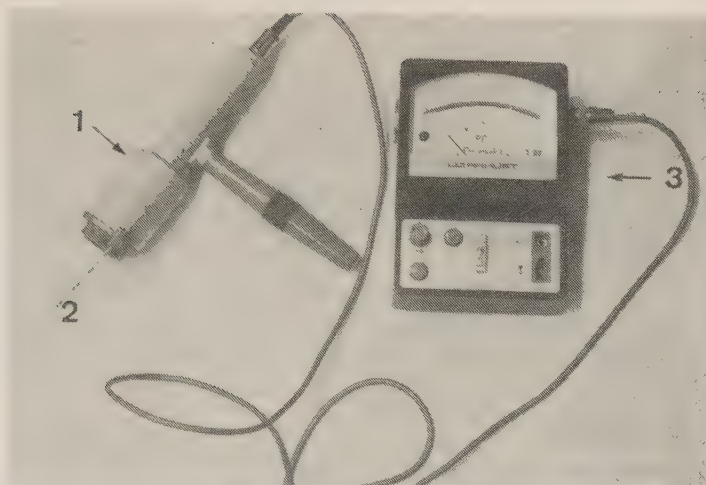


Abb. 54: Infrarot-Spektralpyrometer zur berührungslosen Temperaturmessung.
 1 = Strahlungsempfänger (ausgefilterter Spektralbereich: $5 - 15 \mu\text{m}$) mit Handgriff und Anschlußkabel; 2 = Fokussierstab (anstelle einer optischen Visiereinrichtung); 3 = Anzeigegerät: Ablesung über Spiegelskalen; Meßbereichumschaltung von -10 bis $+70^\circ\text{C}$ auf Relativmessungen von $\pm 5 \text{ K}$ bei Auflösung von $0,1 \text{ K}$; eingebauter Eichstrahler; Schreiberausgang.

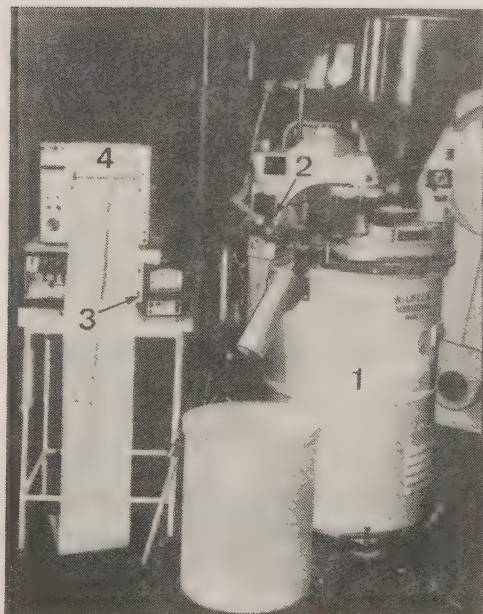


Abb. 55: Gesamter Versuchsaufbau zur berührungslosen Temperaturmessung von kontinuierlich die Matrize verlassenden Tabletten.

- 1 = Produktionsrundlaufpresse Fette P 2;
- 2 = Strahlungsempfänger, justiert mit Hilfe eines Fotostatives;
- 3 = Anzeigegerät;
- 4 = Schreiber.

Es wurde festgestellt, daß im Falle des Rührflügelfüllschuhes lediglich mit einer geringfügigen thermischen Belastung des Materials von ca. 310 K (37 °C) bei 100 UpM zu rechnen ist, so daß die erwähnten Kompaktierungserscheinungen auf andere Einflüsse wie z. B. wechselnde Raumfeuchte zurückzuführen sein dürften.

Zur Klärung der grundsätzlichen Phänomene des Auftretens von Temperaturerhöhungen an Exzenter- und Rundläuferpressen wurden Versuche mit Placebomischungen folgender Zusammensetzung durchgeführt:

Pulvermischung

Lactose-Monohydrat	800 g
Kartoffelstärke	200 g
Magnesiumstearat	15 g

Die Bestandteile wurden in Ansatzgrößen von 10 kg/Charge in einem Lödige-Labormischer vermengt.

Wirbelschichtgranulat

Lactose-Monohydrat	1000 g
granuliert mit:	
Carboxymethylstärke	10 g
gelöst in Wasser	990 g
Gerät: Aeromatic-Laborapparatur ¹⁾	
Sprühbedingungen: Sprühluftdruck	2 bar
Zulufttemperatur	80 °C
Ablufttemperatur	40 °C
Drehzahl d. Schlauchpumpe	20 UpM
Nachtrocknen bei 60 °C	10 Min.

Dem fertigen Granulat wurde 1 % Magnesiumstearat zugeschlagen und dieser Ansatz zwei Minuten im Lödige-Mischer gemischt.

Trockengranulat

Aus der Pulvermischung gewonnene Tabletten wurden in einem Alexanderwerk-Granulator zerkleinert (Siebeinsatz 1 mm). Anschließend

¹⁾ Aeromatic AG, Farnsburgerstr. 6, CH-4132 Muttenz/Schweiz.

wurde das Trockengranulat mit 0,5 % Magnesiumstearat versetzt und im Lödige-Labormischer in 10-kg-Ansätzen gemischt.

Tablettose^{®1)}-Mischungen unter Zusatz von: 0,8 % Magnesiumstearat; 10 % Avicel^{®2)} und 1 % Magnesiumstearat; 2 % Polyplasdone XL^{®3)} und 1 % Magnesiumstearat.

Beim Verpressen dieser Tablettenrezepturen auf Tablettiermaschinen der Typen:

- Exzenterpresse Hanseaten Exakta 1
- Rundlaufpresse Korsch Pharmapress 100
- Produktionsrundlaufpresse Fette Perfecta 2

wurden folgende Ergebnisse erhalten:

1. Exzenterpresse; Preßkraftbereich 5 - 15 kN
max. Hubzahl 75 min⁻¹.

- Die Verarbeitung der Pulvermischung führte bei maximaler Hubzahl und 15 kN Preßkraft zu Spitzentemperaturen von ca. 310 K (37 °C). (S. Abb. 56).
- Der Spitzenwert war nach 90 - 120 min. erreicht und blieb ab diesem Zeitpunkt konstant.
- Die Erhöhung der Tablettierleistung führte zu stärkerer Erwärmung als die Steigerung der Preßkraft.

1) Hersteller: Fa. J.A. Meggle, Reitmehring.

2) Hersteller: FMC Corporation, American Viscose Division,
Marcus Hock/Pa. (US).

3) Hersteller: Deutschland GAF-GmbH, Rudolf-Diesel-Str. 25,
D-5020 Frechen.

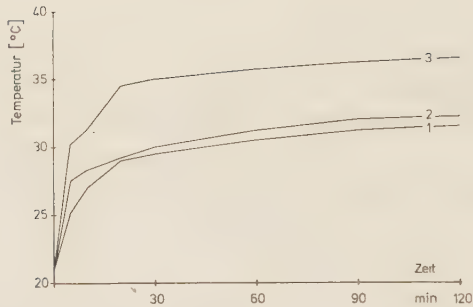


Abb. 56: Temperaturverlaufskurve, ermittelt für kontinuierlich ablaufende Tabletten mit IR-Spektralpyrometer bei einer Tablettiergeschwindigkeit von 75 Hub/min, unter Anwendung verschiedener Preßkräfte: 1 = 5 kN, 2 = 10 kN, 3 = 15 kN. Exzenterpresse Fette Exacta 1. Tabletten $\varnothing$ 12 mm, flach mit Facette, $\bar{x}$ = 600 mg. Tablettenmaterial: Pulvermischung.

2. Rundlaufpresse Perfecta 2; Preßkraft 50 kN,
max. Tischdrehzahl 30 min^{-1} ,
($\approx 43200 \text{ Tbl./h}$).

- Pulvermischung und Wirbelschichtgranulat (WSG) führten bei einer Tischdrehzahl von 20 UpM zu Maximaltemperaturen der einzelnen Tabletten in Höhe von 311 K (38°C) bzw. 313 K (40°C) (s. Abb. 57,58), die nach 90 bzw. 10 min. erreicht waren.
- Trockengranulat und Tablettose-Mischung wiesen bei 30 UpM Matrizen-tischdrehzahl höhere Temperaturwerte von fast 323 K (50°C) auf (s. Abb. 59).
- Nach 2 - 3 h erreichten die Tablettentemperaturen einen konstanten Wert.

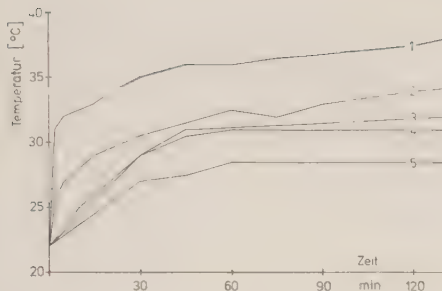


Abb. 57: Temperaturverlaufskurven frisch gepreßter Tabletten, ermittelt durch Messung mit Infrarot-Spektralpyrometer bei Verpressen einer Pulvermischung. Rundlaufpresse Fette Perfecta 2; Preßkraft 50 kN bei 20 UpM Matrizentischdrehzahl. Tabletten $\varnothing$ 13 mm, flach mit Facette, $x = 550$ mg.
1 = einzeln anvisierte Tabletten;
2 = kontinuierlich ablaufende Tabletten;
3 = Matrizentischfläche;
4 = Oberstempel;
5 = Oberstempelhalter.

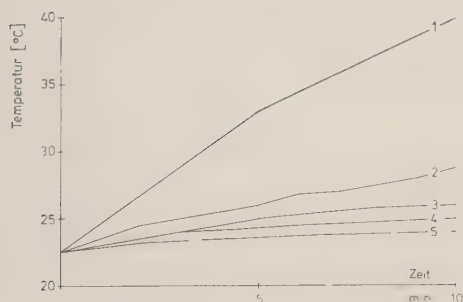


Abb. 58: Temperaturverlaufskurven, ermittelt durch Messung mit Infrarot-Spektralpyrometer bei Verpressen eines Wirbelschichtgranulates. Rundlaufpresse Fette Perfecta 2; Preßkraft 50 kN bei 20 UpM Matrizentischdrehzahl. Tabletten $\varnothing$ 13 mm, flach mit Facette, $x = 550$ mg.
1 = einzeln anvisierte Tabletten;
2 = kontinuierlich ablaufende Tabletten;
3 = Matrizentischfläche;
4 = Oberstempel;
5 = Oberstempelhalter.

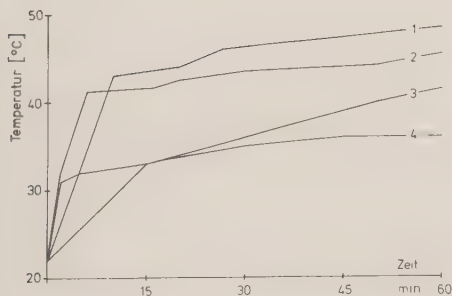


Abb. 59: Temperaturverlaufskurven einzeln anvisierter Tabletten aus verschiedenen Tablettmischungen, ermittelt durch Infrarot-Spektralpyrometer. Rundlaufpresse Fette Perfecta 2; Tabletten $\varnothing$ 13 mm, flach mit Facette, $x = 550$ mg. Preßkraft 50 kN bei 20 bzw. 30 UpM Matrizentischdrehzahl.
1 = Tablettose[®], 30 UpM;
2 = Tablettose[®] mit Zusatz an Polyplasdone XL, 30 UpM;
3 = Trockengranulat;
4 = Pulvermischung.

Die in diesem Zusammenhang vorgestellte Methode der berührungslosen Temperaturmessung mit Hilfe des IR-Spektralpyrometers (Abb. 53) war in gleicher Weise geeignet, die in Wärme umgewandelte Kompressionsarbeit Q unter Verwendung folgender Beziehung zu bestimmen (192,193):

$$Q = \Delta T \cdot c_p \cdot m \quad \text{Gl. 25}$$

- Q = Freigesetzte Wärmemenge (J)
- ΔT = Temperaturdifferenz zwischen der Temperatur der Tablettiermischung und Temperatur der Komprimierte unmittelbar nach der Kompression (K)
- c_p = spezifische Wärme des Tablettiergutes (J/g·K)
- m = Gewicht einer Tablette (g).

Im Allgemeinen sind zur Berechnung von Q sowohl ΔT als auch die spezifische Wärme c_p kalorimetrisch zu bestimmen. Aus Gründen einer schnelleren Durchführbarkeit wurde ΔT durch berührungslose Temperaturmessung der die Matrize verlassenden Tabletten bestimmt. Anstelle der kalorimetrischen c_p -Bestimmung konnte durch eine DTA-Analyse (c_p -Programm) mit on-line angeschlossenen Tischrechner bequem die spezifische Wärme des Tablettiergutes ermittelt werden. Eine detaillierte Beschreibung findet sich in (191).

Für eine *Placebo Mischung*, bestehend aus einem Lactose-Wirbelschichtgranulat, die auf der instrumentierten Exzenterpresse tablettiert wurde, konnte auf diese Weise ein Wert von 68,3 %, bezogen auf E_2 , für die als Wärme wiedergefundene Kompressionsarbeit ermittelt werden, was in Einklang mit den von PARMEN-TIER (188) berechneten Energiebeträgen steht.

Im Anschluß daran wurden die im Vordergrund des Interesses stehenden Reinsubstanzen:

- NAPAP, kristallin (Merck)
- NAPAP, sprüherstarrt, rein

sowie gemäß 5.3.3.: - NaCl, kristallin, p.a.

nach der unter 5.3. beschriebenen Versuchsanordnung untersucht.

Die gefundenen Werte sind in Tabelle 15 zusammengefaßt.

Kennzahl	ΔT	c_p	m	Q	E_2	$\frac{Q}{E_2} \cdot 100$	ΔE ¹⁾
Dimension	(K)	(J/g·K)	(g)	(J)	(J)	%	%
Substanz							
NAPAP kristallin	3,0	1,218	0,6	2,19	8,97	24,4	75,6
NAPAP sprüherstarrt	2,52	0,975	0,6	1,47	10,55	13,97	86,03
NaCl kristallin	1,5	0,585	0,6	0,52	7,70	6,84	93,16
1) = $\Delta E = E_2 - Q/E_2$; Differenzbetrag der nicht wiedergefundenen Wärme							

Tabelle 15: Vergleich der umgesetzten mechanischen Energie mit der als Wärme wiedergefundenen Energie, dargestellt am Beispiel der Verpressung reiner Substanzen (ohne Tablettierhilfsstoffe).

6.3. Zusammenfassung der in 6.2. erhaltenen Ergebnisse

Die für ΔE gefundenen Werte zeigen übereinstimmend mit den Daten aus Tabelle 12 (EV und P_1), daß bei der kristallinen Handelsware 24,4 %,bezogen auf die umgesetzte mechanische Energie, in Form von Wärme wiedergefunden werden konnte, während bei Substanzen mit eher plastischem Verformungsverhalten wie z. B. Sprüherstarstes NAPAP (ca. 14 %) oder Natriumchlorid (6,84 %) die eingesetzte

Tablettierungsarbeit weitaus effektiver zur Herstellung stabiler interpartikulärer Bindungen verbraucht wird, so daß nur ein geringerer Teil der Kompressionsarbeit als Wärmeenergie wieder in Erscheinung tritt und zur Erwärmung des Preßlings führt.

Die relativ große Differenz zwischen den nach der beschriebenen Methode gefundenen Werten für ΔE und den von PARMENTIER angegebenen Beträgen in Höhe von etwa 25 % dürfte auf der relativ langsamen Tablettiergeschwindigkeit beruhen, die dem Tablettiergut genügend Zeit gibt, dem äußeren Zwang auszuweichen, d. h. die interpartikuläre Reibung wird drastisch verringert. Auf diesen Einfluß der Tablettiergeschwindigkeit auf das Verformungsverhalten weist PARMENTIER ausdrücklich hin.

Eigene Untersuchungen konnten diese Aussage in vollem Umfang bestätigen (191).

7. Entwicklung einer Rezeptur für direktverpreßbare Paracetamol-Tabletten unter Verwendung sprüherstarrter NAPAP-Substanz

7.1. Allgemeine Anforderungen

Die hohe Einzeldosierung von 500 mg Paracetamol pro Tablette wirkt bei der Entwicklung einer Rezeptur, die zur Direkttablettierung geeignet sein soll, eine Reihe von Problemen auf:

1. Der reine Wirkstoff übt bei einem Gewichtsanteil von etwa 70 % des Tablettenollgewichtes einen dominierenden Einfluß auf das Kompressionsverhalten aus.
2. Bei einer Dosierung von 500 mg Wirkstoff pro Tablette kann unter Verwendung von 12 mm Stempeln ein Tabletten-gewicht von etwa 650 mg als Limit angesehen werden, da andernfalls die Tabletten für die perorale Einnahme zu unförmig würden.
3. Der besondere Fall eines rasch zur Wirkung kommenden Tagesanalgetikums erfordert extrem kurze Zerfallszeiten, um die Auflösungsgeschwindigkeit nicht negativ zu beeinflussen.
4. Im Hinblick auf die mechanische Beanspruchung dieser nicht überzogenen Tabletten in Sortier- und Verpackungsstraßen soll der mechanischen Festigkeit erhöhte Aufmerksamkeit beigemessen werden.

Da gemäß 4.4. die galenischen Kennzahlen für sprüherstarrtes Paracetamol eine günstige Prognose für eine Direkttablettierung erlauben, wurde bei der Entwicklung einer Rezeptur der Hilfsstoffanteil bewußt auf 100 mg pro Tablette begrenzt, um ein möglichst niedriges Gesamtgewicht von 600 mg pro Tablette nicht zu überschreiten.

7.2. Auswahl der Hilfsstoffe

In Vorversuchen wurde folgende Basisrezeptur als günstig bewertet:

	mg/Tabl.	%
<u>Wirkstoff</u>	500,0	83,33
Ac-Di-Sol ^R 1)	18,0	3,0
Avicel PH 102 ^R 1)	60,0	10,0
Lactose krist.	<u>22,0</u>	<u>3,67</u>
	600,0	100,00

Die Wahl der einzelnen Hilfsstoffe erfolgte aus nachstehend aufgeführten Gründen:

Sprengmittel: Vorversuche zeigten die Überlegenheit eines unter der Bezeichnung AC-DI-SOL^R 1) neu im Handel befindlichen Sprengmittels, das eine quervernetzte Na-Carboxymethylcellulose darstellt, gegenüber nativen Stärkesorten. Die Konzentration kann dabei mit 3 % bei Aufrechterhaltung sehr kurzer Zerfallszeiten erfreulich niedrig gehalten werden.

Bindemittel: Avicel PH 102 hatte sich bereits bei Tablettierversuchen mit kristallinem NAPAP als günstig erwiesen, so daß es mit einem Anteil von 10 % auch bei dieser Rezeptur Verwendung finden sollte.

Gleitmittel: Als Überraschung konnte bei der Verpressung der sprüherstarrten Substanz festgestellt werden, daß zumindest im Bereich niedriger Tablettiergeschwindigkeiten auf Exzenterpressen - auch ohne Zusatz von Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk - eine einwandfreie Tablettierung möglich war. Die Stege der erhaltenen Komprimatè zeichneten sich durch Glanz und völlige Glätte aus. Aus diesem Grund wurde auf den Zusatz von Gleitmitteln verzichtet, die ohnehin nur eine unerwünschte

1) siehe Anhang

Hydrophobierung der Tablette d. h. eine Behinderung des Wassereintritts bewirkt und damit zu verlängerten Zerfallszeiten geführt hätten.

Füllstoff: Bei dem geringen Anteil von verbleibenden 3,6 % war vom Füllstoff keine Auswirkung auf Pulver- bzw. Tabletten-eigenschaften zu erwarten. Infolgedessen konnte unbedenklich kristalline Lactose (Spezialsorte zur Tablettierung) verwendet werden.

Insgesamt lag eine Rezeptur vor, bei der sämtliche Komponenten hydrophil waren, so daß für Zerfall und Auflösungsverhalten günstige Prognosen bestanden.

7.3. Tablettierung

Da die sprüherstarrte Substanz nur in begrenzter Menge zur Verfügung stand, wurde ein Ansatz von etwa 250 g bereitet. Dazu wurden die Komponenten vereinigt und im Lödige-Mischer 5 Min. bei 200 Upm gemischt.

Ähnlich wie bei den Untersuchungen des Tablettierverhaltens von reinem NAPAP schien es zweckmäßig, eine Vergleichsmischung anzusetzen, bei der lediglich der sprüherstarrte Arzneistoff (Charge 1) durch die kristalline Handelsform ersetzt worden war (Charge 2).

Die Tablettierung erfolgte unter nachstehend aufgeführten Bedingungen:

Tablettiermaschine	instrumentierte Exzenterpresse Hanseaten Exakta 1
Stempel	12 mm Ø, flach
Preßkraft	30 kN (Oberstempel)
Tablettierleistung	4 Hub/min

Kennzahl	F_{OS}	F_{US}	R	E_{max}	E_1	E_2	E_3	E.V.	P_1	Q	$100 \cdot Q/E_2$	ΔE
Dimension	kN	kN	$\frac{F_{US}}{F_{OS}}$	J	J	J	J	%		J	%	%
<u>Charge</u>												
1 mit NAPAP sprüherstart	30,0	28,2	0,94	45,8	28,7	14,4	2,72	8,4	0,84	2,36	16,4	83,6
2 mit NAPAP kristallin	30,0	21,3	0,71	48,1	42,3	4,4	1,37	3,6	0,76	2,96	67,1	32,9

Tabelle 16 : Kenngrößen der erhaltenen hilfsstoffhaltigen Tabletten.

- F_{OS} = Durchschnittliche maximale Preßkraft am Oberstempel
 F_{US} = " " " am Unterstempel
R = R-Faktor; Maß für die Kraftübertragung vom Ober- auf den Unterstempel
 E_{max} = fiktive Kompressionsarbeit, dargestellt durch die Dreiecksfläche ETP-M-U (s. Abb. 47)
 E_1 - E_3 = Teilflächen des Kraft-Weg-Diagrammes (s. Abb. 47)
 E_3
E.V. = Energieverhältnis = $E_2/(E_1 \cdot E_3)$; s. S. 126
 P_1 = Plastizitätswert = $E_2/(E_2 + E_3)$; s. S. 126
Q = Anteil der in Wärme umgesetzten Kompressionsarbeit (s. Abschn. 6.)
 Q/E_2 = wie Q, jedoch bezogen auf die umgesetzte mechanische Tablettierungsarbeit E_2 (s. Abschn. 6.)
 ΔE = Differenz zwischen umgesetzter mechanischer Tablettierungsarbeit und der als Wärmetönung des Preßlings wiedergefundenen Energie, bezogen auf E_2

Während der Tablettierung wurden - wie unter 5.3. beschrieben - die Kraft-Weg-Signale auf Band gespeichert sowie gleichzeitig berührungslos die Temperatur der hergestellten Komprimat er-
mittelt und mit Hilfe eines 1-Kanal-Schreibers registriert.
Die gemessenen bzw. errechneten Kennzahlen der Tabletten sind in Tabelle 16 und 17 zusammengefaßt.

Kennzahl Dimension	s_{rel} %	Bruch- festig- keit N	Abrieb ¹⁾ %	Zerfalls- zeit ²⁾ s
Charge 1	0,69	> 140	2,8	11
Charge 2	1,05	42	5,2	10

Tabelle 17: Galenische Kennzahlen der in 7.3. herge-
stellten Paracetamoltabletten

1) 5 min; Roche-Friabilator

2) H₂O; 37 °C; Erweka-Zerfallstester

7.4. Interpretation der in 7.3. erhaltenen Ergebnisse

Unter Verwendung von sprüherstarrtem Paracetamol werden Tabletten gewonnen, die in sämtlichen galenischen Kennzahlen voll befriedigende Werte aufweisen. Die Komprimatzeichnen sich bei hoher Bruchfestigkeit ($>140 \text{ N!}$) durch äußerst rasche Zerfallszeiten von wenigen Sekunden aus.

Die bei der Verpressung des reinen sprüherstarrten Wirkstoffes erhaltenen Werte für Energieverhältnis E.V. sowie den Plastizitätswert P_1 konnten im Falle der Tablettierung der hilfsstoffhaltigen Rezeptur noch übertroffen werden. Damit gelang es, die Energiebilanz bezüglich eines plastischen Verformungsverhaltens weiter zu verbessern, was sich in einer Verringerung der als Wärme wiedergefundenen Kompressionsarbeit erkennen läßt. Gleichzeitig bestätigt der hohe Plastizitätswert, daß der Anteil von 10 % mikrokristalliner Cellulose keine erhöhte Rückdehnungstendenz mit sich bringt, d. h. es sind gute Prognosen hinsichtlich einer Verpressung größerer Chargen auf Rundlaufpressen gegeben, die im Preßkraftbereich bis 50 bzw. 80 kN arbeiten. Die Effektivität des Tablettierprozesses wird auch aus dem nahe bei 1 liegenden R-Faktor deutlich, d. h. die zugeschlagenen Hilfsstoffe können in Verbindung mit den besonderen Eigenschaften des sprüherstarrten Wirkstoffes die Druckverteilung so optimieren, daß ein großer Teil der am Oberstempel gemessenen Preßkraft auch am Unterstempel registriert werden kann. Das läßt andererseits auf relativ günstige Gleiteigenschaften der Tablettiermischung schließen, was sich rein visuell durch völlig glatte, wie poliert aussehende, Ober- und Stegflächen bemerkbar machte.

Der Wert für die Friabilität könnte sicher noch weiter durch Auswahl besser geeigneter Stempel mit facettierten Rändern reduziert werden, da vorwiegend ein Kantenabrieb beobachtet wurde.

Von erheblicher praktischer Bedeutung ist die hohe Gewichtseinheitlichkeit von $s_{rel} = 0,6 \%$, die auch eine Verarbeitung auf Rundläuferpressen mit Zwangsfüllsystemen möglich erscheinen läßt. Einschränkend muß dabei allerdings gesagt werden, daß der Wert bei relativ niedriger Exzenterhubzahl erhalten wurde und deshalb nicht ohne weiteres auf Stundenleistungen von 500.000 bis 700.000 Tabletten übertragbar ist.

Im Gegensatz dazu weisen die mit kristalliner Ausgangssubstanz auf Basis derselben Rezeptur hergestellten Tabletten nur ungenügende Bruchfestigkeitswerte auf; auch der Abrieb lag im Vergleich zu Charge 1 mit 5,2 % etwa doppelt so hoch. Besonders deutlich trat dieser Unterschied in den energetischen Kennzahlen in Erscheinung: Ein hoher Anteil von 67,1 % gegenüber 16,4 % bei Einsatz der sprüherstarrten Substanz für die als Wärme wiedergefundene Kompressionsarbeit belegt eine nicht ökonomisch verlaufene Tablettierung, da der weitaus größte Anteil der eingesetzten mechanischen Energie in diesem Fall zur Partikelfragmentierung diente, die wiederum infolge auftretender Reibungseffekte sowohl interpartikulär als auch gegenüber Stempel- und Matrizenflächen zu einer stärkeren Erwärmung des Preßlings führte.

Dabei kommt es ebenso wie bei der Tablettierung von reinen NAPAP-Substanzen nicht zu formschlüssigen Bindungen, die sonst in erhöhter mechanischer Festigkeit ihren Ausdruck finden müßten. Die Effizienz der Druckübertragung von Ober- auf Unterstempel liegt bei dem ermittelten Wert von $R = 0,71$ deutlich unter dem der Charge 1 mit sprüherstarrtem NAPAP (0,94), was ebenfalls auf höhere Reibungsverluste sowie auf eine inhomogene Druckverteilung im Preßling hinweist (s. S. 133).

Unter denselben Bedingungen sind damit die unter Verwendung von sprüherstarrtem Paracetamol gewonnenen Tabletten in allen galenischen Kennzahlen denen der Charge 2 mit kristalliner Ausgangssubstanz als überlegen zu bezeichnen.

Die Beobachtung, daß der Desintegrationsprozeß von Tabletten mit sprüherstarrtem Wirkstoff sofort zum Zerfall in Primärteilchen führte, warf die Frage auf, ob damit u. U. auch eine Beschleunigung des Auflösungs Vorganges verbunden ist. Es erschien deshalb zweckmäßig, eine Überprüfung der Auflösungsgeschwindigkeit vorzunehmen. Neben den beiden durch Eigenherstellung gewonnenen Tablettenchargen sollten zwei Handelspräparate, die jeweils 500 mg NAPAP/Tabl. als Monosubstanz enthielten, mitgeprüft werden, um eine bessere Bewertung der Ergebnisse vornehmen zu können. Die Bestimmungen wurden in der Paddle-Apparatur gemäß 4.5.1. unter den nachstehend aufgeführten Bedingungen durchgeführt.

Substanz	je 1 Tablette, ≅ 500 mg Paracetamol
Inkubationsmedium	Wasser; 310 K (37 °C); 1000 ml
Rührgeschwindigkeit	150 Upm
System	geschlossen, mit kontinuierlicher Messung; ansaugen über Glaswolle- filter + Glasfritte G3
Durchflußrate	20 ml/min
Detektion	UV-spektralphotometrisch bei 300 nm; Quarzdurchflußküvette 1 cm, Referenz: Wasser
Auswertung	Endplateau = 100 % gelöst; kumulative Aufzeichnung mittels angeschlossenem Schreiber
Bedingung	"perfect sink": 2,5 % von c_s

Tabelle 18: Versuchsbedingungen für die Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit

Als Ergebnis wurden die in Abb. 60 dargestellten Auflösungskurven erhalten. Eine vergleichende Darstellung der Werte für $t_{50\%}$ und $t_{90\%}$ gibt Tabelle 19:

	Tabletten-Präparat			
	1	2	3	4
	NAPAP sprüherst.	NAPAP krist.	Handels- präp. A	Handels- präp. B
$t_{50\%}$ (min)	0,75	1,24	2,12	1,1
$t_{90\%}$ (min)	2,3	2,95	4,5	3,0

Ein Vergleich dieser Freigabekurven mit den Ergebnissen einer kürzlich von DERENDORF und ROHDEWALD (76) publizierten Studie über die pharmazeutische Verfügbarkeit Paracetamol-haltiger Handelspräparate kann auf Grund der unterschiedlichen Freisetzungsmodelle nicht durchgeführt werden.

Dennoch läßt sich sagen, daß vor allem die mit sprüherstarrtem NAPAP hergestellten Tabletten eine bemerkenswert günstige Freigabecharakteristik aufweisen.

Als Erklärung für dieses Verhalten kann, wie bereits erwähnt, der rasche Zerfall in kleinste Primärteilchen angenommen werden, während die Desintegration von Tabletten der beiden Handelspräparate - vermutlich durch Feuchtgranulierung gewonnen - zunächst zu visuell erkennbar gröberen Partikeln führt, aus denen der Wirkstoff erst wieder freigesetzt werden muß.

Da für Paracetamol bisher keine eindeutige Korrelation zwischen pharmazeutischer und biologischer Verfügbarkeit nachgewiesen werden konnte (57, 76, 194), darf aus den Ergebnissen der Freisetzungsprüfung nicht unmittelbar auf das In-Vivo-Verhalten geschlossen werden, so daß die Rangfolge z. B. der $t_{50\%}$ -Daten keine Wertung darstellt.

Zur Beantwortung dieser Frage sollte deshalb eine In-Vivo-Studie durchgeführt werden.

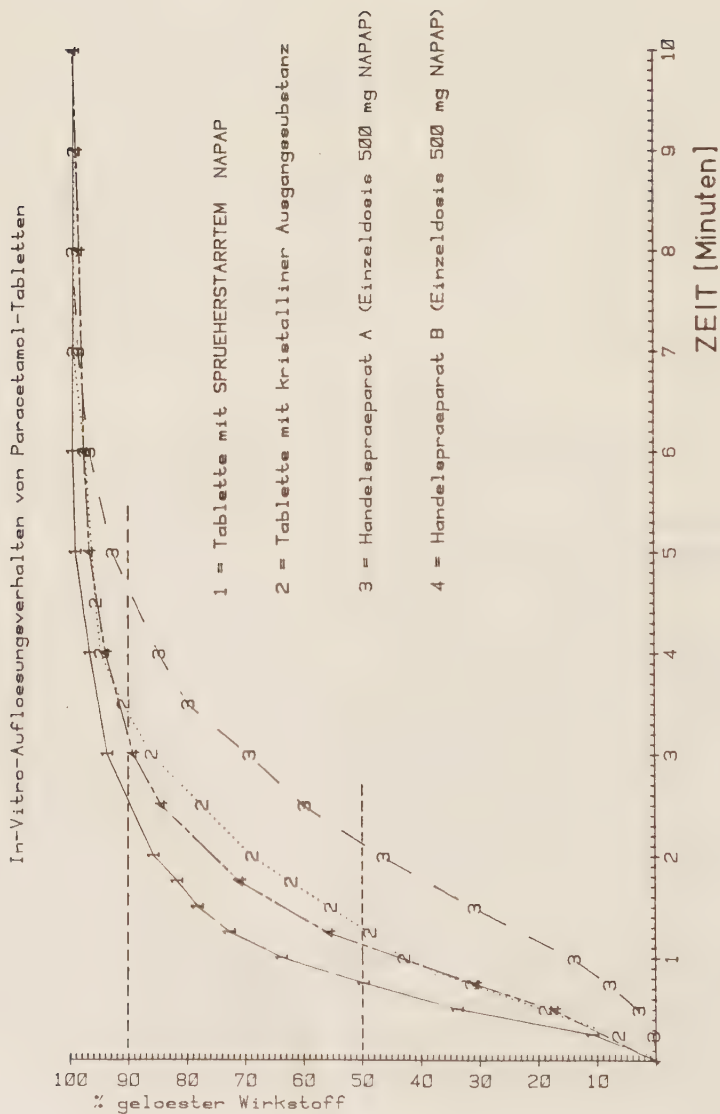


Abb. 60: In-vitro-Auflösungsverhalten von Paracetamol-Tabletten

8. Prüfung der Biologischen Verfügbarkeit von Paracetamol- Tabletten

8.1. Einleitung

In gleichem Maße, wie biopharmazeutische Aspekte in den letzten Jahren entscheidenden Einfluß auf Qualitätsanforderungen neu entwickelter Arzneimittel nehmen konnten, trat auch die Frage nach der biologischen Äquivalenz von im Handel befindlichen Präparaten, die denselben Wirkstoff in gleicher Dosierung enthalten, immer stärker in den Vordergrund.

Unerläßlich scheinen diese Überlegungen, wenn es darum geht, durch galenische Maßnahmen z. B. eine verzögerte Wirkstoff-Freisetzung ggf. über mehrere Stunden zu erzielen; oder wenn derselbe Arzneistoff z. B. in sprühgetrockneter Form bzw. als Sprüheinbettung mit wesentlich veränderten physikalischen Eigenschaften zur Anwendung gelangen soll.

Die Prüfung der biologischen Verfügbarkeit trägt auf diese Weise wesentlich zur besseren Kenntnis der arzneilichen Wirkung bei, und garantiert neben anderen Faktoren beim kranken Menschen größtmögliche Sicherheit der Therapie insbesondere mit stark wirksamen Arzneistoffen.

Die bisher gezeigten Ergebnisse bei sprüherstarrem Paracetamol konnten zwar die verfahrenstechnischen Vorteile dieser Wirkstoffform herausstellen, sie vermochten indessen nicht, Aussagen über die biologische Verfügbarkeit abzuleiten. Daher schien eine vergleichende In-Vivo-Prüfung von mehreren galenischen NAPAP-Zubereitungen angezeigt.

Auf breit angelegte Untersuchungen konnte verzichtet werden, da bei erheblich größerem Aufwand keine erhöhte Sicherheit der Aussage erreicht werden kann (57, 63, 194).

An einer Versuchsperson (A. H., männlich, 72 kg, 33 Jhr.) sollte die relative Bioverfügbarkeit dreier verschiedener Tablettenzubereitungen gegenüber einer als Standard dienenden peroral

applizierten wäßrigen Lösung von Paracetamol untersucht werden.

8.2. Überlegungen zur Wahl der physiologischen Bezugsflüssigkeit

In der Regel wird zur Prüfung der biologischen Verfügbarkeit einer Arzneizubereitung in zeitlichen Abständen die Konzentration des betr. Arzneistoffes entweder im Plasma oder im Urin ermittelt.

Die Plasmabestimmung am Menschen erlaubt zwar die Entnahme in bestimmten zeitlich aufeinanderfolgenden Intervallen, sie kann jedoch naturgemäß nur unter klinischer, ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Eine Bestimmung der renal ausgeschiedenen Arzneistoffmenge bereitet dagegen per se keine Probleme, eignet sich aber nur für solche Fälle, in denen keine schnell ablaufenden Konzentrationsänderungen verfolgt werden müssen.

Da die In-Vitro-Freisetzung - wie unter 7.5. beschrieben - im günstigsten Fall nach etwa 5 Minuten abgeschlossen war, stellte sich die Aufgabe, eine Methode zu finden, die neben dem Vorteil einer "unblutigen" Bestimmung auch die Möglichkeit bieten sollte, in kurzen Zeitabständen Proben entnehmen zu können, um die besonders starke Dynamik des Konzentrationsanstiegs nach der Einnahme bis zum Erreichen des Maximalwertes erfassen zu können.

Eine interessante Möglichkeit bot sich durch eine von GLYNN und BASTAIN (195) erstmals beschriebene Methode, bei der die Autoren nach Applikation von Paracetamol-Tabletten (Studie an 8 erwachsenen Probanden) Plasma- und Speichelproben entnommen hatten und eine lineare Beziehung zwischen den Wirkstoffkonzentrationen in beiden physiologischen Bezugsflüssigkeiten nachweisen konnten. Eine statistische Aufarbeitung der von GLYNN et al. erhaltenen Daten nahm KRANZ vor, mit dem Ergebnis, daß die Linearität der Beziehung im Konzentrationsbereich von 0 bis 25 $\mu\text{g/ml}$ als gesichert betrachtet werden kann (63).

POSTI (57) widmete sich eingehend der Bedeutung des Speichels als pharmakokinetisch geeignete Bezugsflüssigkeit für Paracetamol und konnte für diesen Wirkstoff eine Transferkonstante: Plasma/Speichel von 1 nachweisen.

Entsprechende Transfergrößen wurden auch von FELLER et al. durch simultane Plasma/Speichelbestimmungen errechnet (196).

Angesichts der positiven Ergebnisse dieser Arbeitsgruppen sowie der gesicherten Pharmakokinetik von Paracetamol fiel die Wahl auf eine Speichelkonzentrationsbestimmung.

8.3. Speichel als Bezugsflüssigkeit

Als Speichel wird diejenige Flüssigkeit bezeichnet, die ohne Expectoratation oder Würgen aus der Mundhöhle gespuckt werden kann (57). Die Speichelbildung erfolgt über Sekretion und Diffusion durch die Membranen der sekretorischen Zellen. Dieser Umstand, sowie die Tatsache, daß die Speicheldrüsen stark durchblutete Organe sind, berechtigen die Einbeziehung des Speichels als integrierten, aber getrennten Bestandteil in das "zentrale Kompartiment" (57) eines offenen 2-Kompartimentmodelles. Dieses Konzept kann folgendermaßen veranschaulicht werden (Abb. 61):

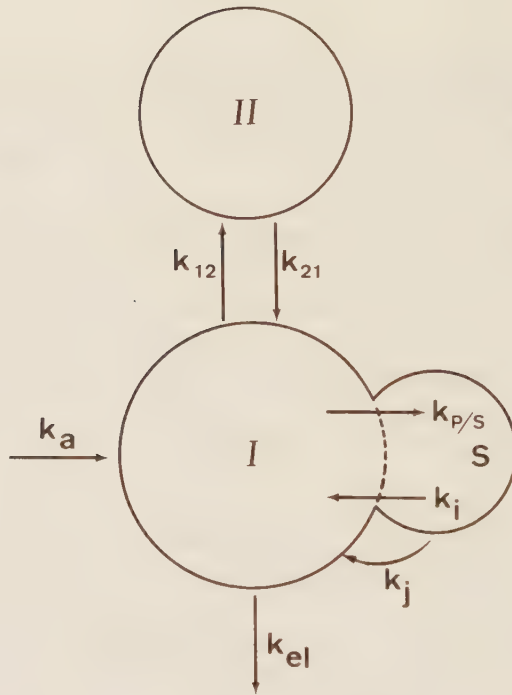


Abb. 61: Eingliederung des Speichels in das zentrale Kompartiment des offenen pharmakokinetischen 2-Kompartiment-Modelles; nach (57).

I = zentrales Kompartiment mit integriertem "Speichelkompartiment" S

II = peripheres Kompartiment

k_a = Resorptionsgeschwindigkeitskonstante

k_{el} = Eliminationsgeschwindigkeitskonstante

k_{12} = Geschwindigkeitskonstante für den Übergang von Kompartiment I in II

k_{21} = Geschwindigkeitskonstante für den Übergang von Kompartiment II in I

$k_{p/s}$ = Transferkonstante des Übergangs: Plasma/Speichel

k_i, k_j = Konstanten der Rückresorption durch Mundschleimhaut bzw. Gastro-Intestinaltrakt

8.4. Konsequenzen für die Bestimmung pharmakokinetischer Parameter an Hand von Speichelkonzentrationsmessungen

Die Ergebnisse der zitierten Autoren lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die Pharmakokinetik von Paracetamol entspricht dem offenen 2-Kompartiment-Modell, beschrieben durch die bekannte BATEMAN-Beziehung (197, 198, 204):

$$c_p = \frac{D \cdot F}{V} \frac{k_{in}}{k_{in} - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_{in}t}) \quad \text{Gl. 26}$$

c_p = Plasmakonzentration des Wirkstoffes

D = applizierte Dosis

F = Anteil, der resorbiert wird

V = Verteilungsvolumen

k_{in} = Invasionskonstante

k_{el} = Eliminationskonstante

2. Eliminationskonstante k_{el} sowie biologische Halbwertszeit $t_{1/2}$ können aus dem terminalen Abschnitt der Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve ebenso gut wie aus Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven bestimmt werden.
3. Die Berechnung der Plasmakonzentration aus Speicheldata erfordert die Ermittlung der Transfergröße $k_{S/P}$ für jeden Probanden.

8.5. Durchführung der Speichelbestimmung von Paracetamol

8.5.1. Einnahme der Lösung bzw. der Tabletten

Folgende Zubereitungen kamen zur peroralen Anwendung:

- 1) Wäßrige Lösung von Paracetamol als Standard,
- 2) Tabletten der Charge 1 mit sprüherstarrem NAPAP
- 3) Tabletten der Charge 2 mit kristallinem NAPAP
- 4) Tabletten des Handelspräparates A (s. Tab.19 u. Abb. 60).

Eingenommen wurden jeweils 1 Mal 2 Tabletten, entsprechend einer Gesamtdosis von 1000 mg NAPAP; bzw. eine Lösung von 1000 mg NAPAP in 150 ml Wasser.

Die Einnahme erfolgte nüchtern nach 10 stündiger Nahrungsabstinenz, wobei beide Tabletten rasch hintereinander unzerkaut geschluckt wurden und anschließend mit 200 ml Wasser die Mundhöhle gründlich gespült und dieses Wasser ebenfalls geschluckt wurde. Bis sechs Stunden nach der Einnahme durfte nichts gegessen werden, Wasser wurde frühestens 1 Stunde nach Applikation - jeweils 200 ml (20 °C) - getrunken.

8.5.2. Sammeln der Speichelproben

Das Sammeln der Speichelproben erfolgte durch ständige Ausscheidung über einen Zeitraum von 4 min, wobei der Zeitpunkt der Probenahme in der Mitte des Sammelintervalles lag.

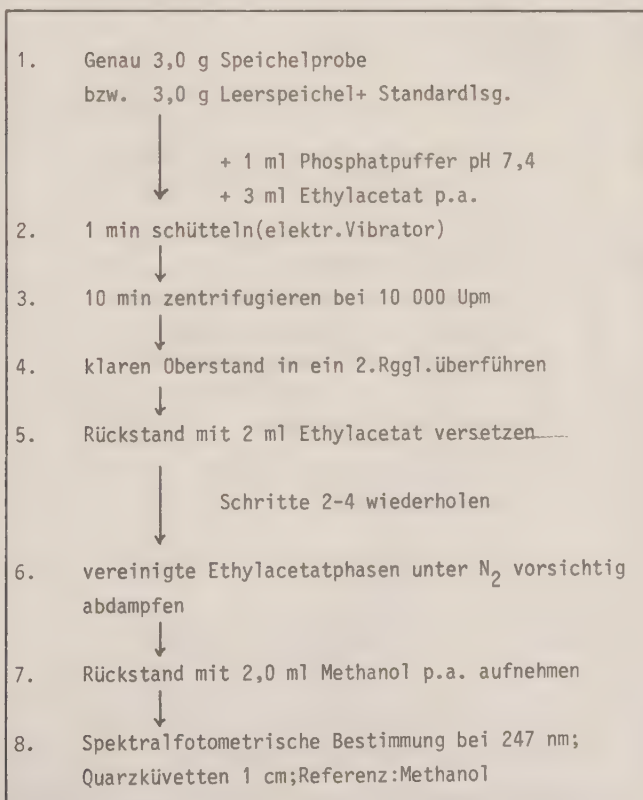
Bis zu 2 Stunden nach der Einnahme wurden Speichelproben alle 10 min, danach alle 20 min bis zum Versuchsende nach 9 Stunden in vortarierten Polyäthylen-Zentrifugengläsern gesammelt. Die Probenmenge wurde durch Abpipettieren auf genau 3,0 g Speichel je Probe eingestellt.

8.5.3. Analytik

Das von POSTI und KRANZ beschriebene Verfahren war durch Extraktion des Wirkstoffes mit Äther gekennzeichnet. Nach Angabe der Autoren sollte es mit einigen technischen Problemen behaftet sein; zudem erforderte es lange Schüttelzeiten und Abdampfen größerer Mengen des Lösungsmittels.

Das Verfahren wurde deshalb im vorliegenden Fall nach einer von LO und BYE vorgestellten Methode modifiziert (199), bei der die Extraktion mit Ethylacetat bei Zimmertemperatur erfolgte und der Gehalt in methanolischer Lösung UV-spektralphotometrisch bei 247 nm bestimmt wurde.

Das Arbeitsschema lautete wie folgt:



8.5.4. Auswertung

Die Berechnung der NAPAP-Speichelkonzentrationen aus den gemessenen Extinktionswerten erfolgte mit Hilfe einer jeweils vor jedem Versuch erstellten Eichkurve. Neben einem Speichelblindwert wurden 5 Speichelleerproben mit frisch bereiteter NAPAP-Standardlösung auf folgenden Gehalt eingestellt:

0, 1, 2, 5, 10, 20 μg NAPAP/ml Speichel.

Diese Eichproben wurden dem o.e. Extraktionsverfahren unterworfen und mittels der gemessenen Extinktionen durch lineare Regression die Eichgerade ermittelt.

An Hand der Gleichung für die Regressionsgerade konnte nun die im Laufe des Versuches gewonnenen Extinktionswerte in Konzentrationen umgerechnet werden.

Für die einzelnen Versuche wurden folgende Eichgeraden ermittelt (Tabelle 20):

Tabelle 20 : Eichgeradengleichungen zur Berechnung der Paracetamol-Konzentration im Speichel

<u>Versuch</u> : 1 = Lösung von NAPAP 2 = Tabletten mit sprüherstarrtem NAPAP 3 = Tabletten mit kristallinem NAPAP 4 = Tabletten des Handelspräparates		
Versuch	Regressionsgeradengleichungen der Eichkurven	Korr.koeff.
1	$y = 0,0229 x + 0,0423$	0,995
2	$y = 0,0221 x + 0,0507$	0,997
3	$y = 0,0226 x + 0,0631$	0,999
4	$y = 0,0321 x + 0,0108$	0,995
x = Konz.von NAPAP im Speichel ($\mu\text{g}/\text{ml}$) y = gemessene Extinktion		

In Tabelle 21 sind die bei den entsprechenden Zeiten bestimmten Speichelkonzentrationen zusammengefaßt.

Die graphische Darstellung der erhaltenen Speichelkonzentrations-Zeit-Profile ist in Abb. 62 wiedergegeben.

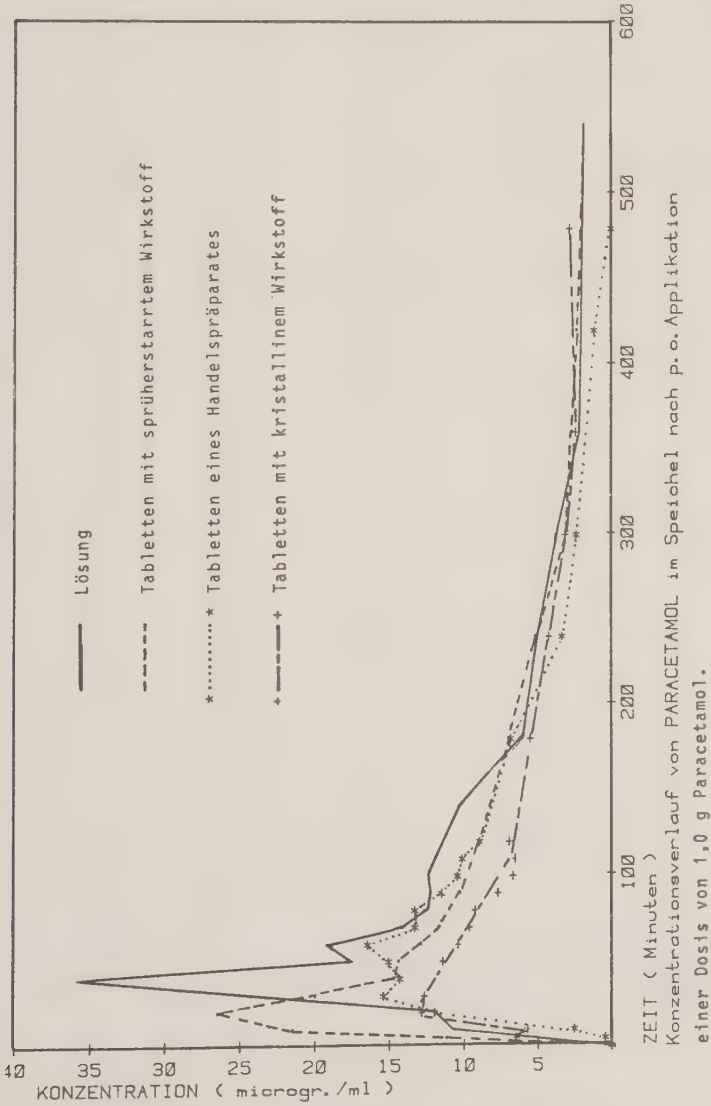


Abb. 62:

Tabelle 21 : Paracetamol-Speichelkonzentrationen ($\mu\text{g/ml}$)

Versuch	1	2	3	4
Zeit(min)				
0	0	0	0	0
5	-	10,73	6,5	0,43
10	10,75	21,04	5,72	2,55
20	11,93	<u>26,02</u>	<u>12,85</u>	11,96
30	24,37	19,55	12,68	15,40
40	<u>35,91</u>	14,26	9,06	14,30
50	17,52	13,94	11,44	15,05
60	19,22	12,45	10,40	<u>16,46</u>
70	14,16	11,23	9,63	13,28
80	12,43	9,33	9,25	13,28
90	12,26	9,82	7,71	11,47
100	12,40	7,06	6,71	10,41
110	-	7,29	6,55	10,10
120	-	8,56	6,95	8,91
140	10,33	7,88	6,20	6,92
160	7,39	6,97	6,27	7,27
180	6,02	6,52	5,53	6,83
200	5,63	5,53	5,22	4,71
220	3,65	4,49	4,38	5,07
240	5,05	4,71	4,25	3,34
260	4,91	3,67	3,92	3,34
280	3,70	3,85	2,99	2,77
300	3,76	2,68	3,14	2,37
320	*	3,04	2,82	1,71
340	3,20	3,35	2,69	1,71
360	2,17	2,23	2,42	-
380	2,64	-	1,98	-
400	-	1,18	-	-
420	3,23	1,91	-	1,14
450	2,25	1,55	-	0,69
480	-	1,55	2,82	0,17
510	-	0,78	-	0
540	1,86	-	-	0

* = Ausreißer ; - = Wert ging verloren

8.5.5. Berechnung der Eliminationskonstanten k_{el}

Jede Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve geht bei genügend kleinen Plasmakonzentrationen c_p in eine sog. logarithmisch-lineare Phase über. Da dies sinngemäß auch für die Speichelkonzentrations (c_s)-Zeit-Profile gilt, läßt sich aus dem terminalen Abfall der Speichelkurve die Eliminationskonstante k_{el} ermitteln.

Abb. 63 veranschaulicht dies am Beispiel der Datenpaare für den Fall der peroral applizierten NAPAP-Lösung. Dazu wurde aus den errechneten Speichelkonzentrationen ab $t = 120$ min, d. h. ab Beginn der terminalen Endphase, mittels nicht-linearer Regression die Geradengleichung der Geraden bestimmt. Die Berechnung von k_{el} erfolgt nach (204):

$$k_{el} = \frac{\ln c_{s1} - \ln c_{s2}}{t_2 - t_1} \quad (\text{Zeit}^{-1}) \quad \text{Gl. 27}$$

Gl. 27 ergibt sich als Differenz der Logarithmen der Speichelkonzentrationen c_{s1} und c_{s2} zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 (Abb. 63).

8.5.6. Biologische Halbwertszeit $t_{1/2}$

Das Verschwinden des unveränderten Arzneistoffes aus dem System erfolgt im allgemeinen bei nahezu sämtlichen Substanzen (mit Ausnahme von Äthanol) nach einer Reaktion 1. Ordnung. Danach kann in Analogie zum Begriff der Halbwertszeit in der Isotopenchemie eine sog. "biologische Halbwertszeit" definiert werden. Man versteht darunter "diejenige Zeit, die erforderlich ist, um die Hälfte der sich im zentralen Kompartiment befindlichen Arzneistoffmenge zu eliminieren, entweder durch Ausscheidung

oder durch Metabolismus". Die biologische Halbwertszeit stellt allerdings keinen konstanten Parameter dar für jede Dosierung und jede Applikationsform, sondern beinhaltet sämtliche Größen wie z. B. Verteilungsvolumina oder Geschwindigkeitskonstanten des gesamten Systems und hängt damit vom Transfer des Arzneistoffes durch Membranen und Barrieren sowie vom Metabolismus und der Ausscheidungsart ab.

Für die Berechnung der biologischen Halbwertszeit gilt im Falle des Zwei-Kompartiment-Modelles die Beziehung:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{e1}} \quad \text{Gl. 28}$$

In der Literatur findet sich auch häufig für k_{e1} die Bezeichnung β , (200, 204). Die in den Versuchen ermittelten Werte für $t_{1/2}$ sind in Tabelle 22 zusammengefaßt.

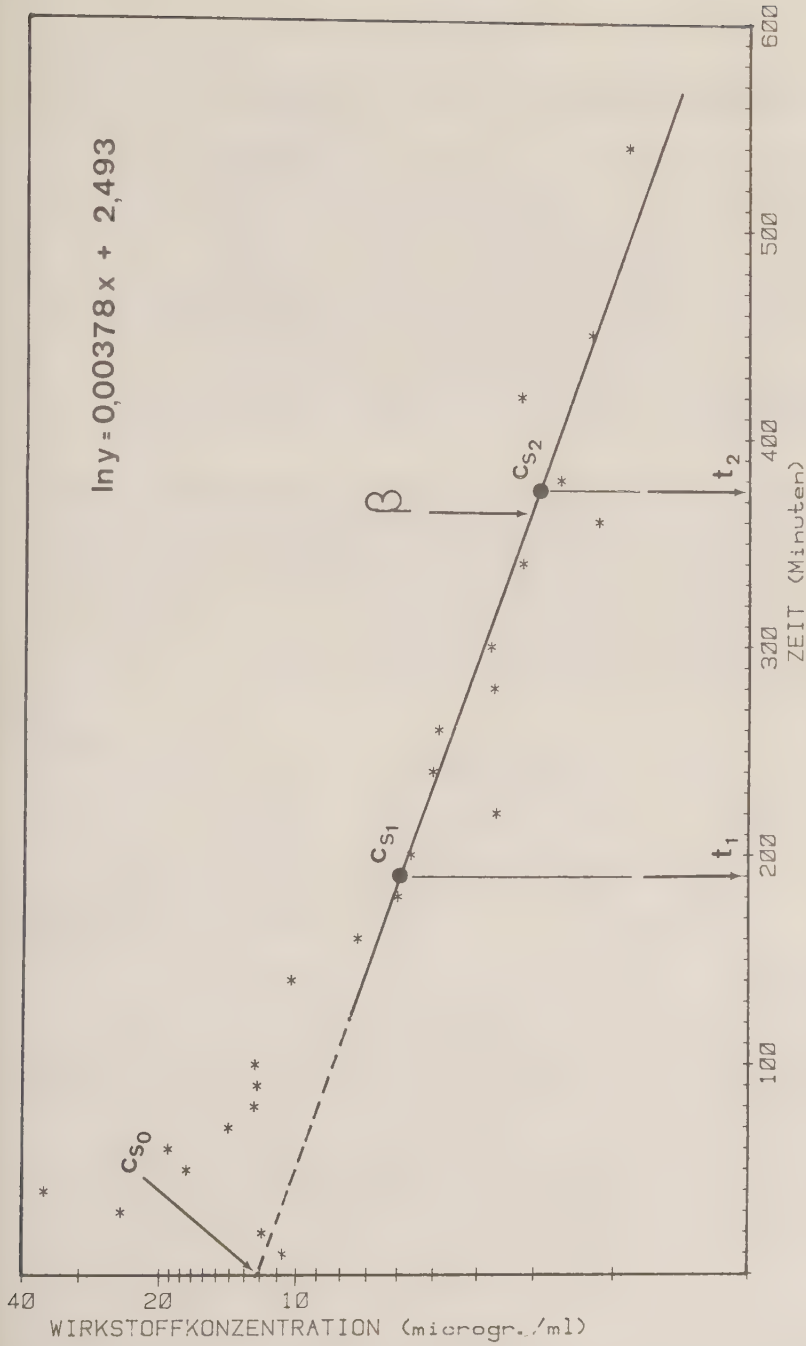


Abb. 63: Semilogarithmische Darstellung des Speichelkonzentrations-Zeit-Profiles nach Einnahme einer Lösung von 1000 mg NAPAP in 150 ml Wasser. Die eingezeichnete Gerade dient zur Berechnung von k_{el} sowie $t_{1/2}$. Weitere Erläuterungen s. 8.5.5.

8.5.7. Relative biologische Verfügbarkeit B.V._{rel}

Die relative biologische Verfügbarkeit beschreibt das Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit welcher der Wirkstoff aus einer pharmazeutischen Form im Vergleich zu einer gleich applizierten Bezugsform (Standardform) im Organismus verfügbar wird. Wird als Standard die intravenöse Verabreichung herangezogen, so kann auf diese Weise die absolute Verfügbarkeit ermittelt werden. Der im Rahmen der Speichelbestimmungen applizierten wäßrigen Paracetamol-Lösung wurde die B.V._{rel} von 100 % zugeordnet.

Zur Berechnung der relativen biologischen Verfügbarkeit wird bevorzugt die Fläche unter der Plasma- bzw. im vorliegenden Fall der Speichelkonzentrations-Zeit-Kurve ermittelt. Auf diese Weise erhält man den jeweiligen galenischen Zubereitungen entsprechende Werte für die AUC (Area under Curve), die folgendermaßen miteinander in Beziehung stehen:

$$B.V._{rel} = \frac{AUC_{(x)}}{AUC_{(S)}} \quad \text{Gl. 29}$$

$AUC_{(x)}$ = rel. Verfügbarkeit des Testpräparates

$AUC_{(S)}$ = " " der Standardzubereitung

Diese vereinfachte Form der Gleichung gilt nur dann - wie im vorliegenden Fall -, wenn dieselbe Dosis zur Anwendung am selben Probanden mit demselben Verteilungsvolumen und unter denselben biologischen Parametern kommt.

Die Bestimmung der AUC für Standardzubereitung und Tabletten-Test-Präparate erfolgte durch Planimetrieren der linear dargestellten Speichelkonzentrations-Zeit-Profile (s. Abb. 62).

Als gemeinsame Bezugsgröße diene in allen Fällen der Zeitraum von $t = 0$ bis $t = 540$ min.

Die Absolutangaben der AUC (in $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$) ergaben sich durch Vergleich der erhaltenen Flächen mit der Fläche eines Standardrechteckes von bekanntem Flächeninhalt.

8.5.8. Ergebnisse der an Hand der Speicheldaten vorgenommenen pharmakokinetischen Berechnungen

Die für die einzelnen Speichelbestimmungsversuche ermittelten pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 22 zusammengefaßt.

Tabelle 22: Pharmakokinetische Parameter der Speichelkonzentrationsbestimmungen

Parameter	c_{so}	k_{el}	$t_{1/2}$	AUC	B.V. _{rel}
Dimension	$\mu\text{g}/\text{ml}$	min^{-1}	min	$\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$	%
<u>Versuch</u>					
1	12,11	0,00377	183	3504	100,0
2	16,84	0,00554	125	3032	86,5
3	12,65	0,0047	147	2435	69,5
4	22,78	0,00755	92	2573	73,4

8.6. Zusammenfassung der in 8.5. erhaltenen Ergebnisse

Die Methode der Speichelkonzentrationsbestimmung erwies sich in Kombination mit einer einfachen photometrischen Gehaltsbestimmung als praktikabel zur Aufarbeitung größerer Probenmengen, wobei das gewählte Extraktionsverfahren unproblematisch und sicher zu bewerkstelligen war.

Breit angelegte In-Vivo-Studien mit einer größeren Anzahl von Probanden erhöhen zwar die statistische Sicherheit, dennoch darf nach Ansicht verschiedener Autoren (57, 63) ein Vergleich der Bioverfügbarkeit sowie anderer pharmakokinetischer Größen verschiedener Testpräparate auf Grund der starken biologisch bedingten Schwankungen nur an jeweils derselben Testperson vorgenommen werden.

Die ermittelten Werte für $t_{1/2}$ sowie AUC zeigen gute Übereinstimmung mit den von POSTI (57) berichteten Ergebnissen.

Die biologische Verfügbarkeit, bezogen auf die AUC der applizierten Lösung als Standard, war bei den im Direktpreßverfahren unter Verwendung spüherstarrten Paracetamols hergestellten Tabletten mit 86,5 % überraschend hoch, gefolgt vom Handelspräparat A (73,4 %) und der ebenfalls direktverpreßten kristallinen Ausgangssubstanz (69,5 %).

Damit konnten die bereits in früheren Abschnitten herausgestellten Vorzüge des Einsatzes von spüherstarrtem Paracetamol auch in der Prüfung der relativen biologischen Verfügbarkeit der fertigen Arzneiform bestätigt werden.

9.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Gewinnung und Charakterisierung sprüherstarrter Paracetamol(NAPAP)-Produkte mit dem Ziel einer Verbesserung des Tablettierverhaltens unter Sicherstellung einer günstigen biologischen Verfügbarkeit.

Aufgrund der Tatsache, daß im Zuge von Sprühprozessen, insbesondere durch Sprühtrocknung von Wirkstofflösungen, häufig energiereiche, metastabile Formen auftreten, mußten zunächst die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Ausgangsmaterials mit Hilfe der DTA, Röntgendiffraktometrie (RD) und IR-Spektroskopie festgelegt werden.

Im Rahmen einer **M o d e l l v e r s u c h s r e i h e** mit dem reinen Wirkstoff konnte nachgewiesen werden, daß beim Erstarren von NAPAP-Schmelzen in Abhängigkeit von den Abkühlbedingungen zum Teil teilkristalline Produkte entstehen, die jedoch eine starke Tendenz zur Rekristallisation zeigten. Eine genaue Verfolgung des Kristallisationsverhaltens gelang durch kontinuierliche Messung der Intensitäten (Imp./s) bei konstantem Beugungswinkel $2\theta = 20 - 24^\circ$ in einer mit heiz- und kühlbaren Probenträgern ausgestatteten Apparatur.

Parallel durchgeführte Versuche, bei denen die isotrope Schmelze in der DTA-Apparatur unter definierten Kühlraten von -5 K/min. zur Erstarrung kamen, führten zu Erstarrungskurven, die keine exothermen Signale, wie sie bei teilkristallinen Substanzen beobachtet werden, aufwiesen.

Durch **Z e r s t ä u b u n g s t r o c k n u n g** von Lösungen des Arzneistoffes in organischen und wässrigen Systemen konnten überraschend weder beim reinen Wirkstoff noch im Falle der Versprühung in Kombination mit potentiell kristallisationsinhibierenden Hilfsstoffen wie Mannit, PÄG 6000 und Sorbit isotrope, röntgenamorphe Produkte nachgewiesen werden.

Angesichts der hohen Dosierung des Wirkstoffes in festen Darreichungsformen mußte eine Substanz mit verhältnismäßig hohem Schüttgewicht und einer möglichst günstigen geometrischen-, d.h. Kugelform, unter Vermeidung organischer Lösungsmittel bzw. Wasser (Energiebedarf!) dargestellt werden.

Durch die **S p r ü h e r s t a r r u n g** konnten diese Anforderungen am besten erfüllt werden. Dazu wurde eine Laborapparatur konstruiert, die in der Dimensionierung bezüglich Erstarrungsturm, Kühlgas- und Produktdurchsatz den theoretisch ermittelten Werten für die Wärmeübertragung entsprach. Die Kühlgasführung erfolgte im Gleichstromverfahren, wobei ein nachgeschalteter Exhaustor gleichzeitig den Transport der erstarrten Partikeln aus dem Erstarrungsturm in einen Zyklonabscheider ermöglichte. Die erhaltenen Sprüherstarrungsprodukte erwiesen sich nach verschiedenen physikalischen Methoden als voll kristalline, massive Kugeln mit einem kennzeichnenden Teilchendurchmesser von $d' = 203 \mu\text{m}$. Durch Hilfsstoffzusätze vom Typ der Polyalkohole oder des PXG 6000 wurde ebenso wie bei der Sprühtrocknung die Kristallisation nicht inhibiert oder gestört. Experimentell gelang die Projektion des Verfahrens auf den Technikumsmaßstab durch Einsatz einer ursprünglich für die Sprühtrocknung vorgesehenen Anlage.

Während Preßversuche mit kristalliner Handelsware unter Zusatz von mikrokristalliner Cellulose und unterschiedlicher Füllstoffe im Pulverpreßverfahren Komprimat mit unbefriedigenden galenischen Eigenschaften ergaben, gelang es durch Einsatz von sprüherstarrter Substanz unter Reduzierung des Hilfsstoffanteiles, Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von über 140 N bei günstigem Wert für $s_{\text{rel}} = 0,69 \%$ zu erhalten, die sich darüber hinaus durch eine Zerfallszeit von ca. 10 s auszeichneten. Der Wirkstoffgehalt der Tabletten betrug 83 %.

Zur Kennzeichnung des Kompressionsverhaltens wurden Kraft-Weg-Diagramme von reinem sprüherstarrtem NAPAP, kristalliner Handelsware sowie NaCl als Vergleichssubstanz aufgenommen. Die nach Auswertung im Prozeßrechner ermittelten Energiebeträge für die Teilflächen E_2 und E_3 konnten in Kenngrößen wie Energieverhältnis EV bzw. Plastizitätswert P_1 festgestellt werden. Die Verdoppelung von EV bei gleichzeitiger Erhöhung des Wertes für P_1 von 0,75 auf 0,82 gegenüber der kristallinen Handelsware deutet auf die Verbesserung des Tablettierverhaltens infolge der durch Sprüherstarrung des Wirkstoffes günstigeren plastische Verformbarkeit hin.

In der Anwendung von Flüssigkristallen und der berührungslosen Temperaturmessung mit Hilfe eines Infrarot-Spektralpyrometers wurde eine Methode eingeführt, die neben der Überwachung des Tablettierprozesses auch die Bestimmung der durch Kompression bewirkten Wärmetönung von Preßlingen ermöglicht. Der Anteil der Wärmeenergie Q , bezogen auf die umgesetzte mechanische Energie (E_2) betrug 67,1 % bei Verpressung mit kristalliner NAPAP-Handelsware. Demgegenüber lag dieser Anteil bei Verwendung der sprüherstarrten Form bei nur 16,4 % und bewies damit, daß die Energiebilanz der Tablettierung durch den Sprüherstarrungsprozeß entscheidend verbessert werden konnte.

Die pharmazeutische Qualität der aus sprüherstarrtem Wirkstoff gewonnenen Komprimata kam auch im Rahmen von In-vivo-Versuchen durch Steigerung der relativen biologischen Verfügbarkeit mit 86,5 % gegenüber Tabletten mit kristalliner Handelsware (69,5 %) sowie einem Handelspräparat (73,4 %) zum Ausdruck.

10. Anhang

10.1. DC-Prüfung von Paracetamol-Ausgangs- und Schmelzprodukten

DC-Platten: Merck Silicagel GF₂₅₄ (0,25 mm) Mobile Phase (Lit.80):

a) Chloroform/Aceton/Essigsäure (80 + 18 + 2 Vol %)

b) Chloroform/Äthanol/Essigsäure (88 + 10 + 2 Vol %)

Detektion von NAPAP; O,N-Diacetyl-p-aminophenol und p-Aminophenol durch Fluoreszenzlöschung.

10.2. Untersuchungen an Schüttgütern und Tabletten

Schüttdichte: Nach DIN 53 468 unter Verwendung der vorgeschriebenen Apparatur.

Stampfdichte: Nach DIN E 53 194 unter Verwendung des Engelsmann-Stampfvolumeters.

Böschungswinkel : Schüttkegelmethode.

Die Bestimmung erfolgt in der Weise, daß auf einen massiven Metallzylinder mit $r=25$ mm ein Rohr mit $r_1=25,2$ mm aufgesteckt wird. Nach Füllen des Rohres mit ca. 100g Substanz und anschließendem vorsichtigem Abheben desselben wird aus der gemessenen Höhe h des entstandenen Pulverkegels der Böschungswinkel nach:

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \qquad \text{Gl. 30}$$

berechnet. Angegeben wird der Mittelwert aus 10 Bestimmungen.

Bruchfestigkeit: Erweka-Bruchfestigkeitstester. Angegeben wird der Mittelwert aus 10 Bestimmungen.

Friabilität: (= Roll- und Fallverschleiß):

Erweka-Tabletten-Abriebprüfgerät; sog. "Roche-Friabilator"; 100 Upm/5 min. Einwaage jeweils ca. 10 g Tabletten.

Zerfallszeit: Erweka-Tablettenzerfallstester, nach der Vorschrift des Europ. Arzneibuches Bd. III, S. 78.

Gleichförmigkeit des Gewichtes von Tabletten:

Nach Vorschrift des Europ. Arzneibuches Bd. III, S. 77 Statisti-

sche Berechnungsgrundlagen:

Durchschnittsgewicht $\bar{x}$:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad \text{Gl. 31}$$

x_i = Einzelgewichte

n = Stichprobenanzahl

Standardabweichung s :

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{(n - 1)}} \quad \text{Gl. 32}$$

$(n-1)$ = Anzahl der Freiheitsgrade

Relative Standardabweichung s_{rel} :

$$s_{rel} = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}} \quad (\%) \quad \text{Gl. 33}$$

Vertrauensbereich des Mittelwertes:

$$\bar{x} - \frac{t \cdot s}{\sqrt{n}} < \mu < \bar{x} + \frac{t \cdot s}{\sqrt{n}} \quad \text{Gl. 34}$$

für ein Vertrauensintervall von 95 % Wahrscheinlichkeit wird

$t = 2,086$ bei einer Stichprobenanzahl von $n = 20$.

10.3. Verwendete Geräte

10.3.1. Analog-Magnetbandaufzeichnungsgerät:

HP 3964 A (Vier-Kanal-) Instrumentation Recorder.

10.3.2. DTA-Apparatur:

Mettler TA 2000 (B) als Tieftemperaturausführung (-175 bis + 550 °C).

Heiz/Kühlratenbereich	0,1 - 29,9 K/min
Meßbereich: DTA	100 μ V
spez. Wärme	200 μ V
Probenbehälter	Alutiegel, Deckel perfor., 40 μ l
Referenz	" " "
Spülgas	Stickstoff, nachgereinigt, 25 ml/min.
Einwaagen	DTA: 2-6 mg spez. Wärme: ca. 20 mg

Mettler Mikrowaage ME 22 mit Steuergerät BE 22 und Digitalanzeigergerät BA 25; on-line-Betrieb mit Calculator HP 9815 A; Datenausgabe über Protokoll bzw. Plotter HP 7225 A.

10.3.3. Düsenheizband: 30 mm $\varnothing$ x 20 mm; 220 V/80 W; Hersteller: Fa. G. Maier KG, D-Reutlingen.

10.3.4. Instrumentierte Tablettenpresse:

Hanseaten Exakta 1,

Hersteller: Fa. W. Fette GmbH, D-Schwarzenbek/Hamburg

Instrumentierung: DMS in Vollbrückenschaltung an Ober- und Unterstempelhaltern

Induktiver Wegaufnehmer W 50 K
in Halbbrückenschaltung,

Hersteller: Fa. Hottinger-Baldwin-Meßtechnik GmbH, Darmstadt.
Meßelektronik: Trägerfrequenzmeßbrücken Philips PR 9307,
2-Kanal-Speicher-Oszillograph
Philips PM 3234.

10.3.5. Pflugscharmischer:

Lödige M 5 GR, mit Disco-Verstellgetriebe.

10.3.6. Polarplanimeter:

Typ 30 139, Fa. A. Ott, D-Kempen/Allg.

10.3.7. Prozeßrechner:

Minc-11, Fa. Digital Equipment Corp.,
Peripherie: Plotter HP 7225 A,
Printer M 43, Tele Type Corp.

10.3.8. Raster-Elektronenmikroskop:

JSM - U 3 Scanning-Electron Microscope,
Hersteller: Japan Electron Optics Laboratory Co. Ltd., Tokyo;

Sputter-Anlage:	Fa. E. Leitz, Wetzlar,
Glühkathode	Au
Heizstrom	1,5 mA
Spülgas	Argon
Besputterungsdauer	Pulver : ca. 5 min
	Tabletten: ca. 10 min
Kammerdruck	13,3 Pa

10.3.9. Röntgendiffraktometer:

Philips-Röntgenpulverdiffraktometer mit:

- Röntgengenerator PW 1730
- Vertikalgoniometer PW 1050
- Schrittmotor und Steuereinheit PW 1394
- Proportionalzählrohr PW 1965/60
- Verstärkereinheit PW 1390 mit Impulshöhendiskriminator
- Recorder PM 8203
- Röntgenröhre PW 2233/20; Focus N, Cu-Anode,
Cu-K α -Strahlung mit $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$

Sonderzubehör:

TTK-Röntgen-Vakuumkamera für mittlere und tiefere Temperaturen,
Kat. Nr. 25 100,

TTK-Heizregler, Kat. Nr. 25 110,

Hersteller: Fa. A. Paar KG, A-Graz

Betriebsbedingungen:

Anodenspannung	40 kV
Heizstrom	30 mA
Meßbereich	entfällt bei on-line Datentransfer
Winkelgeschwindigkeit	0,02 ° 2 θ /s (Step)
Dämpfung	1 s
Filter	Nickel, im Primärstrahl
Aperturblende	1°
Zählrohrblende	1°, 0,2 mm
Auswertung	On-line über Calculator HP 9815 A in Verbindung mit Plotter HP 7225 A

10.3.10. Schlauchpumpe: (verwendet für Freisetzungsversuche)

Typ MHRE 200, System Watson-Marlow, Aeromatic AG, CH-Muttenz.

10.3.11. Siebmaschine:

Fritsch-Pulverisette mit Siebeinsätzen nach DIN 4188:

1000/500/250/125/63/40 μ m Maschenweite, 200 mm $\emptyset$.

10.3.12. Spektralphotometer:

Beckman Instruments, Modell 24 mit UV-Zusatzausrüstung,
Sipper-System und Schreiber.

10.3.13. Thermogravimetrie-Apparatur:

Mettler-Thermoanalysenwaage HE 20 mit Steuergerät BE 20 und
X-Y-Schreiber Omnigraphic 2000 (Houston Texas).

Meßbedingungen:

Einwaage:	ca. 70 mg
Heizrate	5 K/min
Ausgang BE 20	1 V
Meßbereich BE 20	100 mg
Abszisse	50 μ V/cm
Ordinate	0,5 mg/cm
Spülgas	Stickstoff (nachgereinigt) 200 ml/min

10.3.14. Umwälzthermostat: (für Beheizung des Sprühaggregates)

Thermostat FS (-30 bis + 250 $^{\circ}$ C), Temperaturkonstanz 0,01 K
über Kontaktthermometer,

Hersteller: Fa. Haake, D-Karlsruhe,

Thermostaten-öl: Ultra-Therm 330 SCB

10.3.15. Zentrifuge:

Typ 8590 mit Steuergerät (0-15 000 Upm),
Fa. Heraeus-Christ, D-Hanau.

10.3.16. Zerstäubungstrockner:

Mini-Spray Dryer Büchi 190 mit Zweistoffdüse 0,8 mm Ø
Hersteller: Büchi Laboratoriumstechnik AG,
CH-Flawil/Schweiz

10.4. Verwendete Materialien

Aerosil 200, Degussa, Frankfurt/M.
Ac-Di-Sol, FMC Corporation, Philadelphia USA, Vertrieb durch
Lehmann & Voss & Co, Hamburg
Avicel PH 101/102, FMC Corporation, Philadelphia USA,
Vertrieb durch Lehmann & Voss & Co, Hamburg
Calciumphosphat (Leichtphosphat) C 3 CK,
Chemische Fabrik Kalk GmbH, D-5000 Köln-Kalk
Dichlormethan, Art. 6050, E. Merck, Darmstadt
Ethylacetat, Art. 9623, E. Merck, Darmstadt
Kollidon CL, grob, BASF, Ludwigshafen
Lactose, Spezialsorte für die Tablettierung, Art. 8195,
E. Merck, Darmstadt
Licristal, Art. 9184, 9185, 9186, E. Merck, Darmstadt
Magnesiumstearat, Art. 5876, E. Merck, Darmstadt
Maltodextrin, Art. 01915, Maizena GmbH, Krefeld
Mannit, Art. 5980, E. Merck, Darmstadt
Methanol, Art. 6009, E. Merck, Darmstadt
Paracetamol, Ch.-nr. 6 383 303, E. Merck, Darmstadt
Paracetamol, Art. 328 B 959, Hoechst AG, Frankfurt/M.
Paracetamol, Prod. Nr. 53 954 600, Bayer AG, Leverkusen
Polyäthylenglycol 6000, Art. 81260, Fluka GmbH, Neu-Ulm
Sorbit, Art. 2972 (Karion), E. Merck, Darmstadt
Stärkesorten (Kartoffel-, Mais-, Reis-, Weizenstärke), Andreae Noris
Zahn AG, Nürnberg
Stickstoff (nachgereinigt) O₂-Gehalt 3 Vpm, Linde AG, Nürnberg

Literatur

- 1) RITSCHER, W.A.,
Die Tablette, Editio Cantor Verl. Aulendorf/Würt. (1966)
- 2) KIBBE, W.,
Drug Cosmet. Ind. 88, 170 (1961)
- 3) MARTIN, E.W., E. F. COOK,
Remington's Practice of Pharmacy, 12 th Ed., Easton (1961)
- 4) KVAPIL, R.,
Aufbereitungstechnik 10, 544 (1964)
- 5) GERST, F.,
Dissertation Universität Erlangen 1979
- 6) BLEIMÜLLER, G.,
Dissertation Universität Erlangen 1980
- 7) DOS 2519714
- 8) De BLAEY, F.J., W. De RIJK, J. POLDERMAN,
Pharm. Ind. 33, 897 (1971)
- 9) JAFFE, J., N. FOSS,
J. Am. Pharm. Assoc. 48, 26 (1959)
- 10) DÜRR, M.,
Acta Pharm. Technol. 22, 185 (1976)
- 11) PARMENTIER, W.,
Dissertation TU Braunschweig 1974
- 12) FÜHRER, C., J. GHADIALLY,
Acta Pharm. Helv. 3, 201 (1966)
- 13) WIEDERKEHR- VON VINCENZ, C.,
Dissertation ETH Zürich 1979
- 14) CARLESS, J. E., S. LEIGH,
J. Pharm. Pharmacol, 26, 289 (1974)
- 15) OBIOROH, B.A.,
Int. J. Pharmaceutics 1, 249 (1978)
- 16) HIESTAND, E. N. et al.
J. Pharm. Sci. 66, 510 (1977)
- 17) REES, J. E., J. A. HERSEY,
J. Pharm. Pharmacol, 22, 64 S (1970)

- 18) SAKR, A. M., H. M. EL-SABBAGH, A. E. ABOUTALEB, A. M. ALI,
Pharm. Ind. 40, 1386 (1978)
- 19) DÖLLE, B.,
Dissertation Universität Erlangen 1981
- 20) FRÖMMING, K.-H.,
Pharm. Ztg. 117, 772 (1972)
- 21) COLLETT, J. H., B. L. FLOOD, F. R. SALE,
J. Pharm. Pharmacol; 28, 305 (1975)
- 22) KASSEM, A. A., S. A. ZAKI, N. M. MURSI, S. A. TAYEL,
Pharm. Ind. 42, 202 (1980)
- 23) SIMONS, B.,
Dissertation FU Berlin 1977
- 24) RUPP, R., J. HEALY,
Acta Pharm. Technol. 21, 191 (1975)
- 25) PRESCOTT, L. F.,
J. Pharm. Pharmacol, 18, 331 (1966)
- 26) FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMMEL
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie,
3. Aufl., Bibliogr. Inst. Mannheim 1980
- 27) BRODIE, B. B., J. AXELROD,
J. Pharm. Exp. Ther. 94, 29 (1948)
- 28) BOREUS, L.-O., F. SANDBERG,
Acta physiol. Scand. 28, 261 (1953)
- 29) FLINN, F. B., B. B. BRODIE
J. Pharm. Exp. Ther. 94, 76 (1948)
- 30) RENAULT, H. et al.
Thérapie 11, 300 (1956)
- 31) NEWTON, D. R., J. M. TANNER,
Brit. Med. Journ. 2, 1096 (1956)
- 31) Chem. Market. Rep. 203, (9), 15 (1973)
- 33) Anonym.,
Pharm. J. 212, 500 (1974)
- 34) Pharmazeutische Stoffliste, 4. Auflage,
herausg. v. Arzneibüro der ABDA, Frankf./M.
- 35) WASSERMANN, O.,
Pharm. Ztg. 124, 2021 (1979)

- 36) Bericht der Arzneimittelkommission D. Dtsch. Apoth.,
Pharm. Ztg. 126, 1248 (1981)
- 37) Praxis Information,
Dtsch. Apoth. Ztg. 121, 1333 (1981)
- 38) WELLHÖNER, H.-H.,
Med. Mo. Pharm. 4, 171 (1981)
- 39) TROST, T.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 121, 447 (1981)
- 40) LIEDTKE, R. K. et al.,
Therapiewoche 30, 3033 (1980)
- 41) PRESCOTT, L. F.,
Clin. Pharmacol. Ther. 10, 383 (1969)
- 42) MROCHEK, J. E. et al.,
Clin. Chem. 20, 1086 (1974)
- 43) LEVY, G., H. YAMADO,
J. Pharm. Sci. 60, 215 (1971)
- 44) ALBERT, K. S., et al.,
J. Clin. Pharmacol. 14, 264 (1974)
- 45) MITCHELL, J. R. et al.,
in: Handbuch der experiment. Pharmakologie, Bd. 28, Teil 3
Springer Verlag 1975
- 46) GOODMAN, S., A. GILMAN,
The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5 th Ed.,
Macmillan Publ., New York 1975
- 47) VANE, J. R.,
Hosp. Pract. 7, 61 (1972)
- 48) CLARK, W. G., S. G. MOYER,
J. Pharm. Exp. Ther. 181, 183 (1972)
- 49) FERREIRA, S. H., J. R. VANE,
The Prostaglandins, Vol. 2, by Ramwell, New York,
Plenum Press, 1974
- 50) FLOWER, R. J., J. R. VANE,
Nature 240, 410 (1972)
- 51) MOERTEL, C. G. et al.,
New Engl. J. Med. 286, 813 (1972)
- 52) WHITE, W. L. et al.,
J. Dent. Res. 37, 13 (1958)

- 53) COLGAN, M. T., A. A. MINTZ,
J. Pediat. 50, 552 (1957)
- 54) HUNTER, J.,
Arch. Dis. Child. 48, 313 (1973)
- 55) EDEN, A., A. KAUFMAN,
Am. J. Dis. Child. 114, 284 (1967)
- 56) TARLIN, L. et al.,
ibid. 124, 880 (1972)
- 57) POSTI, M. J.,
Dissertation ETH Zürich 1978
- 58) LIEDTKE, R., G. BERNER, W. HAASE, W. NICOLAI, R. STAAB,
H. H. WAGENER,
Arzneim. Forsch. 29, 1607 (1979)
- 59) LIEDTKE, R. et al.
Arzneim. Forsch. 30, 1295 (1980)
- 60) PLAKOGIANNIS, F. M., A. M. SAAD,
J. Pharm. Sci. 67, 581 (1978)
- 61) SURMANN, P.,
Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 399 (1980)
Mc GILVERAY, I. J., G. L. MATTOK,
J. Pharm. Pharmacol, 24, 615 (1972)
- 62) WOJCICKI, J., et al.
Arzneim. Forsch. 29, 350 (1979)
- 63) KRANZ, O.,
Dissertation ETH Zürich 1976
- 64) WINDORFER, A., C. VOGEL,
Klin. Pädiat. 188, 430 (1976)
- 65) NIMMO, J., et al.
Brit. Med. J. 1, 587 (1973)
- 66) EBEL, S., R. LIEDTKE, B. MISSLER,
Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 324 (1980)
- 67) RAAFLAUB, J., U. C. DUBACH,
Europ. J. clin. Pharmacol. 8, 261 (1975)
- 68) ALBERT, K. S., et al.,
J. Pharmacokin. Biopharm. 2, 381 (1974)

- 69) CLEMENTS, J. A., L. F. PRESCOTT,
J. Pharm. Pharmacol. 28, 707 (1976)
- 70) CUMMINGS, A. J. et al.,
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 29, 150 (1967)
- 71) MILLER, R. P., R. J. ROBERTS, L. J. FISCHER,
Clin. Pharmacol.-Ther. 19, 284 (1976)
- 72) SHANE, N., M. KOWBLANSKY,
J. Pharm. Sci. 57, 1218 (1968)
- 73) PRESCOTT, L. F., J. NIMMO,
J. Mond. Pharm. 14, 253 (1971)
- 74) TALUKDAR, P. B., S. BANERJEE, S. K. SENGUPTA,
Indian Chem. Soc. 47, 267 (1970)
- 75) FAIRBROTHER, J. E. in K. FLOREY,
Analytical Profiles of Drug Substances,
Academic Press, London, 1974
- 76) DERENDORF, H., P. ROHDEWALD,
Dtsch. Apoth. Ztg. 121, 653 (1981)
- 77) PANG, K. S., A. M. TABURET, J. A. HINSON, J. R. GILLETTE,
J. Chromatogr. (174), 165 (1979)
- 78) KNOX, J. H., J. JURAND,
ibid. (149), 297 (1978)
- 79) KOSHY, K. T., J. L. LACH,
J. Pharm. Sci. 50, 113 (1961)
- 80) KALATZIS, E.,
ibid. 59, 193 (1970)
- 81) AGUIAR, A. J. et al.,
J. Pharm. Sci. 56, 847 (1967)
- 82) LIX, H., K.-H. GENSCH, G. SCHENK,
Dtsch. Apoth. Ztg. 111, 1490 (1971)
- 83) MITSCHERLICH, E.,
Ann. Chim. et Phys. 19, 350 (1821)
- 84) MITSCHERLICH, E.,
Berl. Akad. Abhand. 1822
- 85) WÖHLER, F., J. LIEBIG,
Am. Pharm. 3, 249 (1832)

- 86) KUHNERT-BRANDSTÄTTER, M.,
Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals,
Pergamon Press, Oxford, 1971
- 87) NÜRNBERG, E.,
Habilitationsschrift Universität Marburg 1970
- 88) NÜRNBERG, E.,
Acta Pharm. Technol. 26, 39 (1980)
- 89) LEE, K. C., J. A. HERSEY,
J. Pharm. Pharmacol. 29, 249 (1977)
- 90) FLORENCE, A. T., E. G. SALOLE,
ibid. 28, 637 (1976)
- 91) NÜRNBERG, E.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 109, 1103 (1969)
- 92) KRIEGER, M.,
Dissertation Universität Erlangen 1980
- 93) NOYES, A. R., R. R. WHITHNEY,
Z.physikal.Chem. 23, 689 (1897)
- 94) NOYES, A. R., R. R. WHITHNEY,
J. Amer. Chem. Soc. 19, 930 (1897)
- 95) HALEBLIAN, J., W. McCURONE,
J. Pharm. Sci. 58, 911 (1969)
- 96) JUNGINGER, H.,
Pharm. Ind. 38, 724 (1976)
- 97) JUNGINGER, H.,
ibid. 39, 68 (1977)
- 98) KALA, H., J. TRAUER, H. MOLDENHAUER, G. ZESSIN,
Pharmazie 34, 779 (1979)
- 99) HOLLENBACH, K., K. PINTYE-HODY, G. KEDVESSY,
ibid. S. 164
- 100) BEYER, C.,
Acta Pharm. Technol. 24, 171 (1978)
- 101) GÜBER, B., J. BÜTTGER, S. PFEIFER,
Pharmazie 26, 137 (1971)
- 102) BILES, J. A.,
J. Pharm. Sci. 52, 1066 (1963)
- 103) KUHNERT-BRANDSTÄTTER, M., A. BURGER,
Pharm. Ind. 34, 187 (1972)

- 104) THRON, T. M.,
Dissertation Universität Marburg 1979
- 105) HEMMINGER, W., G. HÖHNE,
Grundlagen der Kalorimetrie,
Verlag Chemie, Weinheim 1979
- 106) SCHULTZE, D.,
Differentialthermoanalyse,
Verlag Chemie, Weinheim 1969
- 107) KUHNERT-BRANDSTÄTTER, M.,
Pharm. Unserer Zeit 4, 131 (1975)
- 108) SCHENK, D.,
Acta Pharm. Technol. 25, 241 (1979)
- 109) KRISCHNER, H.,
Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse,
Vieweg Verlagsges., Braunschweig, 1974
- 110) MCCARTHY, G.J.,
Advances in X-Ray Analysis, Vol. 22,
Plenum Press, New York-London, 1979
- 111) KLUG, H. P., L. E. ALEXANDER,
X-Ray Diffraction Procedures, 2 nd Ed.,
J. Wiley & Sons, New York-London-Sydney-Toronto, 1974
- 112) JUNGINGER, H.,
Pharm. Ind. 39, 822 (1977)
- 113) ALEXANDER, L. E., H. P. KLUG, E. KUMMER,
J. Appl. Phys. 19, 742 (1948)
- 114) EL-BANNA, H. M., A.-A. ISMAIL,
Pharmazie 30, 226 (1975)
- 115) THIEM, M.,
Einführung in die Technische Wärmelehre,
2. Aufl., Carl Hanser Verlag, München 1971
- 116) SCHLÖNDER, E.-U.,
Einführung in die Wärme- und Stoffübertragung,
Verlag Vieweg & Sohn, Braunschweig 1975
- 117) SUCKER, H., P. FUCHS, P. SPEISER,
Pharmazeutische Technologie,
Thieme Verlag Stuttgart 1978
- 118) BOGS, U., E. LENHARDT,
Pharm. Ind. 33, 762 (1971)

- 119) NÜRNBERG, E.,
Acta Pharm. Technol. 26, 39 (1980)
- 120) NÜRNBERG, E., E. GRAF,
Pharm. Unserer Zeit 3, 1 (1974)
- 121) NÜRNBERG, E., E. GRAF,
Pharm. Unserer Zeit 3, 49 (1974)
- 122) KRÖLL, K.,
Trockner und Trocknungsverfahren,
2. Aufl., Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1978
- 123) KNEULE, F.,
Das Trocknen, 3. Aufl.
Verlag Sauerländer, Aarau und Frankfurt/M. 1975
- 124) MARTIN, SWARBRICK, CAMMARATA,
Physikalische Pharmazie, 2. Aufl.,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1980
- 125) RITSCHEL, W. A.,
Pharm. Ind. 33, 686 (1971)
- 126) ROBINSON, M. J., J. V. SWINTOSKY,
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 48, 473 (1959)
- 127) COX, J. C.,
Doctoral Dissertation, University of Florida 1967
- 128) RAGHUNATHAN, Y. CH. H. BECKER,
J. Pharm. Sci. 57, 1748 (1968)
- 129) STOYLE, L. et al., U.S. pat. 3, 037,911
- 130) STOYLE, L. et al., U.S. pat. 3, 035,985
- 131) GREVENSTUK, A., F. HOOGESTEGE,
Union S. Africa pat. 611 091
- 132) DOS 1 918 685 v. 15.10.1970
- 133) Dtsch. Pat.schr. 1 442 813
- 134) BERGAUER, R.,
Dissertation ETH Zürich 5768, 1976
- 135) DOS 2 400 819
- 136) SCOTT, M. W., U.S. pat. 3, 341,415
- 137) HAUSMANN, K. W.,
Dissertation ETH Zürich 5935, 1977

- 138) ZAPUTRIAEV, B.A. et al.
Journal Khimiko-farmasevticheskii 3, 51 (1969)
- 139) KANIG, J. L.,
J. Pharm. Sci. 53, 188 (1964)
- 140) U.S. pat. 3, 341,415
- 141) GRIGULL, U.,
Die Grundgesetze der Wärmeübertragung,
3. Aufl., Springer Verlag Berlin-Heidelberg 1963
- 142) BORETZKY, W.,
Fette, Seifen, Anstrichmittel 69, 263 (1967)
- 143) GRASSMANN, P.,
Physikalische Grundlagen der Chemie-Ingenieur-Technik,
Aarau, Frankfurt/M. 1961
- 144) LERK, C.F., P. H. SASSBURG,
Pharm. Weekblad 106, 149 (1971)
- 145) WEBER, C.,
Z. Angew. Math. Mech. 11, 136 (1931)
- 146) RUPP, R., J. HEALY,
Acta Pharm. Technol. 21, 191 (1975)
- 147) DOS 2 416 903
- 148) EUTENEUER, G.,
Dissertation TH Karlsruhe 1956
- 149) Dr. Rupp, R., Leverkusen,
Persönliche Mitteilung
- 150) KANIG, J. L.,
J. Pharm. Sci. 53, 188 (1964)
- 151) Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe,
APV, Basel 1974
- 152) CHIOU, W. L., S. RIEGELMAN,
J. Pharm. Sci. 60, 1281 (1971)
- 153) GENEIDI, A. SH., A. A. ALI, R. B. SALAMA,
J. Pharm. Sci. 67, 114 (1978)
- 154) SIMONS, B.,
Dissertation FU Berlin 1977
- 155) CHIOU, W. L., S. RIEGELMAN,
J. Pharm. Sci. 59, 937 (1970)

- 156) CHIOU, W. L., S. RIEGELMAN,
J. Pharm. Sci. 58, 1505 (1969)
- 157) CHIOU, W. L., S. RIEGELMAN,
J. Pharm. Sci. 60, 1376 (1971)
- 158) GENEIDI, A. S., H. HAMACHER,
Pharm. Ind. 42, 401 (1980)
- 159) KASSEM, A. A., S. A. ZAKI, N. M. MURSI, S. A. TAYEL,
Pharm. Ind. 42, 202 (1980)
- 160) KASSEM, A. A., et al.
Pharm. Ind. 41, 390 (1979)
- 161) FRÖMMIN, K.-H.,
Pharm. Ztg. 117, 773 (1972)
- 162) NÜRNBERG, E.,
DAB 8-Kommentar
- 163) REIMANN, I., G. HOLLATZ, TH. ECHERT,
Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 321 (1974)
- 164) SCHRAMM, G.,
Wissenschaftliche Berichte Merck, E. Merck AG,
Darmstadt 1962
- 165) KOHL, P.,
Dissertation Universität Erlangen 1979
- 166) FELL, J. T., E. EFENTAKIS,
J. Pharm. Pharmacol. 30, 538 (1978)
- 167) KOCH, H.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 119, 625 (1979)
- 168) KOCH, H.,
Pharm. Unserer Zeit 7, 115 (1978)
- 169) SHIVELY, C., D. O. KILDSIG,
J. Pharm. Sci. 61, 1589 (1972)
- 170) LEVY, G.,
J. Pharm. Sci. 52, 1039 (1963)
- 171) LEIGH, S., J. E. CARLESS, B. W. BURT,
J. Pharm. Sci. 56, 888 (1967)
- 172) WIEDERKEHR VON VINCENZ, C.,
Dissertation 6418 ETH Zürich 1979

- 173) BRAKE, E. F.,
Ph. D. Thesis, Pusedue University 1951
- 174) HIGUCHI, T., R. D. ARNOLD,
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 41, 93 (1952)
- 175) BALLHAUSEN, C.,
Archiv für das Eisenhüttenwesen 22, 185 (1951)
- 176) UNCKEL, H.,
Archiv für das Eisenhüttenwesen 18, 161 (1945)
- 177) DE BLAEY, C. J.,
Dissertation Leyden (NL) 1972)
- 178) DE BLAEY, C.J., J. POLDERMAN,
Pharm. Weekblad 105, 241 (1970)
- 179) DE BLAEY, C. J., J. POLDERMAN,
Pharm. Weekblad 106, 57 (1971)
- 180) FÜHRER, C., D. HANSSEN, B. SCHÄFER,
Pharm. Ind. 32, 17 (1970)
- 181) HANSSEN, D., C. FÜHRER, B. SCHÄFER,
Pharm. Ind. 32, 97 (1970)
- 182) FÜHRER, C.,
Chem. Ing. Techn. 43, 849 (1971)
- 183) FÜHRER, C.,
Pharm. Zentralhalle 105, 436 (1966)
- 184) DÜRR, M., D. HANSSEN, H. HARWALIK,
Pharm. Ind. 34, 905 (1972)
- 185) LIST, P. H.,
Arzneiformenlehre, 2. Aufl.,
Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft Stuttgart 1980
- 186) STAMM, A.,
Dissertation Straßburg 1975
- 187) STAMM, A., S. MATHIS,
Acta Pharm. Technol. Suppl. 1, 8 (1976)
- 188) PARMENTIER, W.,
Dissertation TU Braunschweig 1974
- 189) FÜHRER, C.,
Acta Pharm. Technol. Suppl. 6, 129 (1978)

- 190) HÜTTENRAUCH, R.,
Acta Pharm. Technol. Suppl. 6, 55 (1978)
- 191) NÜRNBERG, E., A. HOPP,
Dtsch. Apoth. Ztg. 121, 1133 (1981)
- 192) KOVACS, B., Z. TOTH, J. BAUMANN-UDERSZKY, L. GYARMATI,
Pharm. Ind. 39, 1010 (1977)
- 193) HANUS, E. J., L. D. KING,
J. Pharm. Sci. 57, 677 (1968)
- 194) MATTOK, G. L., I. J. MCGILVERAY, C. A. MAINVILLE,
J. Pharm. Sci. 60, 561 (1971)
- 195) GLYNN, J. P., W. BASTAIN,
J. Pharm. Pharmacol. 25, 420 (1973)
- 196) FELLER, K., G. LE PETIT, U. MARX,
Pharmazie 31, 745 (1976)
- 197) GLADTKE, E., H. M. VON HATTINGBERG,
Pharmakokinetik, 2. Aufl.,
Springer Verlag Berlin 1977
- 198) KLOTZ, U.,
Klinische Pharmakokinetik,
G. Fischer Verlag Stuttgart-New York 1979
- 199) LO, L. Y., A. BYE,
J. Chromatogr. 173, 198 (1979)
- 200) RITSCHER, W. A.,
Angewandte Biopharmazie,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1973
- 201) DOST, F. H.,
Klin. Wochschr. 27, 257 (1949)
- 202) THIEM, M.,
Einführung in die Technische Wärmelehre,
2. Aufl., Carl Hanser Verlag München 1971
- 203) WUEST, W.,
Strömungsmeßtechnik,
Vieweg Verlag Braunschweig 1969
- 204) MEIER, J., H. RETTIG, H. HESS,
Biopharmazie,
Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1981

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären.

Nach dem Gesetz über die Einheiten im Meßwesen vom 2.7.1969, geändert am 6.7.1973, ist die offizielle Einheit für Temperaturangaben Kelvin (K). Zum besseren Verständnis sind im Text die Werte der Celsiusskala in Klammern beigefügt.

LEBENS LAUF

- 25.01.1948 geboren in Lindenberg/Allgäu.
Vater : Eugen Hopp, Feinmechaniker-Flugzeugbauer
Mutter: Irma Hopp, geb. Führer, Schneiderin.
- 1954 - 1958 Besuch der Volksschule in Lindenberg/Allg.
- 1958 - 1967 Besuch der Oberrealschule in Lindenberg/Allg.
(heute: Math.-Naturw. Gymnasium).
- 21.07.1967 Reifeprüfung.
- 02.10.1967 Grundwehrdienst; Entlassung als San.Uffz.d.Res.
bis
- 31.03.1969
- 01.04.1969 Apothekerpraktikant in der Sonnen-Apotheke in
bis Lindau (B).
- 31.03.1971
- 16.03.1971 Pharmazeutische Vorprüfung vor dem Prüfungsaus-
schuß der Regierung von Schwaben in Augsburg.
- 01.04.1971 Apothekentätigkeit als Apothekerassistent in
bis der Stadtapotheke in Lindenberg/Allg., bzw. in
- 30.04.1972 der St. Heinrichs-Apotheke in Forchheim/Ofr.
- 23.07.1971 Eheschließung mit der Erzieherin Waltraud Merkl.
- SS 1972 Studium der Pharmazie an der Friedrich-Alexander-
bis Universität Erlangen-Nürnberg.
- SS 1976
- 07.11.1974 Erster Prüfungsabschnitt der Pharmazeutischen
Prüfung.
- 12.11.1976 Zweiter Prüfungsabschnitt der Pharmazeutischen
Prüfung.
- 06.12.1976 Approbation als Apotheker.
- 18.11.1976 Apothekentätigkeit in der Bahnhof-Apotheke in
bis Forchheim/Ofr.
- 30.11.1977

01.12.1977 Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft
bis bei Professor Dr. E. Nürnberg am Institut
31.05.1978 für Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Universität Erlangen-Nürnberg, Lehrstuhl
für Pharmazeutische Technologie.

Ab Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissen-
01.06.1978 schaftlichen Assistenten.

06.01.1977 Geburt eines Sohnes.

20.03.1978 Geburt einer Tochter.

12.11.1980 Geburt eines Sohnes.

07.01.1980 Ernennung zum Stabsapotheker d. Res.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197